

Aus dem Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. J. v. Sandersleben

Ein Beitrag zum Vorkommen des sogenannten
"medullären Karzinoms mit amyloidem Stroma"
beim Hund

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Nobuyoshi Sumi

aus Gifu/Japan

München 1972

Ein Beitrag zum Vorkommen des sogenannten
"medullären Karzinoms mit amyloidem Stroma"
beim Hund

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Ludwig-Maximilians-Universität München



von

Nobuyoshi Sumi

aus Gifu/Japan

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. J. Boesneck
Referent: Prof. Dr. J. v. Sandersleben
Korreferent: Prof. Dr. E. Dahme

Tag der Promotion: 11.2.1972



Die im Text erwähnten Abbildungen 4,5 und 6 sind farbig und befinden sich in der Originalarbeit, sie können in der Bibliothek der Tierärztlichen Fakultät eingesehen werden.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. SCHRIFTTUM

1. Das medulläre Karzinom der Schilddrüse des Menschen
 - a) Makroskopische Befunde
 - b) Altersdisposition, Geschlechtsverteilung, Prognose und besondere Charakteristika
 - c) Lichtmikroskopische Befunde
 - d) Elektronenmikroskopische Befunde am medullären Karzinom
 - e) Zum Amyloidgehalt in medullären Karzinomen
 - f) Biochemie des medullären Karzinoms
2. Die C-Zellen der Schilddrüse bei Tier und Mensch
3. Dem medullären Karzinom des Menschen ähnliche Schilddrüsen bei Tieren.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methode
2. Ergebnisse
3. Diskussion

IV. ZUSAMMENFASSUNG

V. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Die heute am weitesten verbreitete Klassifizierung von Tumoren geht auf Rudolf Virchow zurück und basiert auf dem histologisch-histogenetischen System (v. ALBERTINI, 1956). Sie hat sich in der Onkologie als äußerst fruchtbar erwiesen, ist jedoch alleine nicht in der Lage, allen Anforderungen gerecht zu werden, die an ein umfassendes Ordnungsprinzip gestellt werden müssen. Man hat daher schon frühzeitig nach weiteren Möglichkeiten gesucht und so z.B. eine Klassifikation nach dem "Verhalten der Geschwülste" erstellt. Dieser Klassifikation kommt wegen ihrer Beziehungen zum klinischen Verhalten der Tumoren und zur Prognose große praktische Bedeutung zu. Für die Praxis genügt es heute nicht mehr, lediglich zwischen "Gut- und Bösartigkeit" einer Geschwulst zu unterscheiden. Es ist vielmehr wichtig, Aussagen über unterschiedliche Malignitätsabstufungen zu machen, die bei verschiedenen Tumortypen beobachtet werden können.

Daß eine kombinierte Betrachtungsweise (Berücksichtigung histologisch-histogenetischer Kriterien und klinischer Verlaufsformen) neue Erkenntnisse für die Klassifizierung von Geschwülsten erbringen kann, könnte in den letzten Jahren am Beispiel eines besonderen Schilddrüsentumortypes des Menschen gezeigt werden. Beobachtungen am Patienten hatten ergeben, daß die Verlaufsformen bei den sogenannten anaplastischen Karzinomen nicht einheitlich waren. Man fand Tumoren, die histomorphologisch offenbar zunächst nicht von den anaplastischen Karzinomen abgegrenzt worden waren, die sich klinisch jedoch durch eine bessere Prognose auszeichneten. Die daraufhin in Angriff genommenen Untersuchungen ergaben, daß sich die Tumoren von den üblichen anaplastischen Karzinomen auch auf Grund weiterer Kriterien unterschieden. Es wird z.B. besonders auf das Vorkommen von Amyloid in diesen Geschwülsten hingewiesen und auf die vermutete Abstammung der Geschwulstzellen von den "parafollikulären Zellen". Auch das häufige Zusammentreffen dieses Tumortypes mit bestimmten Syndromen ist Gegenstand der Erörterung. Die so gewonnenen Erkenntnisse haben dazu geführt, daß in den neuen Klassifikationen der Schilddrüsentumoren des Menschen ein weiterer Tumortyp Aufnahme gefunden hat. Er wird als "medulläres Karzinom" oder als "Karzinom mit amyloidem Stroma" bezeichnet. Im Schrifttum finden sich auch bereits erste Angaben darüber, daß dieser Tumortyp beim Tier vorzukommen scheint.

Am Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät München befindet sich z.Zt. das Collaborating Laboratory for Comparative Oncology: Tumours of the Thyroid Gland der Weltgesundheitsorganisation. Im Rahmen der Untersuchungen der Arbeitsgruppe des Instituts, die sich mit Fragen der Klassifizierung tierischer Schilddrüsentumoren beschäftigt, wurde mir die Aufgabe übertragen, zu prüfen, ob es beim Hund Tumoren gibt, die den medullären Karzinomen des Menschen entsprechen.

Ein großer Teil der malignen Schilddrüsenblastome des Hundes zeigt ähnliche Wuchsformen wie die anaplastischen Karzinome des Menschen. Ein Beweis dafür, daß sich auch aus dieser Gruppe ein weiterer Typ abgrenzen läßt, steht bislang noch aus.

I. EINLEITUNG

Die heute am weitesten verbreitete Klassifizierung von Tumoren geht auf Rudolf Virchow zurück und basiert auf dem histologisch-histogenetischen System (v. ALBERTINI, 1956). Sie hat sich in der Onkologie als äußerst fruchtbar erwiesen, ist jedoch alleine nicht in der Lage, allen Anforderungen gerecht zu werden, die an ein umfassendes Ordnungsprinzip gestellt werden müssen. Man hat daher schon frühzeitig nach weiteren Möglichkeiten gesucht und so z.B. eine Klassifikation nach dem "Verhalten der Geschwülste" erstellt. Dieser Klassifikation kommt wegen ihrer Beziehungen zum klinischen Verhalten der Tumoren und zur Prognose große praktische Bedeutung zu. Für die Praxis genügt es heute nicht mehr, lediglich zwischen "Gut- und Bösartigkeit" einer Geschwulst zu unterscheiden. Es ist vielmehr wichtig, Aussagen über unterschiedliche Malignitätsabstufungen zu machen, die bei verschiedenen Tumortypen beobachtet werden können.

Daß eine kombinierte Betrachtungsweise (Berücksichtigung histologisch-histogenetischer Kriterien und klinischer Verlaufsformen) neue Erkenntnisse für die Klassifizierung von Geschwülsten erbringen kann, könnte in den letzten Jahren am Beispiel eines besonderen Schilddrüsentumortypes des Menschen gezeigt werden. Beobachtungen am Patienten hatten ergeben, daß die Verlaufsformen bei den sogenannten anaplastischen Karzinomen nicht einheitlich waren. Man fand Tumoren, die histomorphologisch offenbar zunächst nicht von den anaplastischen Karzinomen abgegrenzt worden waren, die sich klinisch jedoch durch eine bessere Prognose auszeichneten. Die daraufhin in Angriff genommenen Untersuchungen ergaben, daß sich die Tumoren von den üblichen anaplastischen Karzinomen auch auf Grund weiterer Kriterien unterschieden. Es wird z.B. besonders auf das Vorkommen von Amyloid in diesen Geschwülsten hingewiesen und auf die vermutete Abstammung der Geschwulstzellen von den "parafollikulären Zellen". Auch das häufige Zusammentreffen dieses Tumortypes mit bestimmten Syndromen ist Gegenstand der Erörterung. Die so gewonnenen Erkenntnisse haben dazu geführt, daß in den neuen Klassifikationen der Schilddrüsentumoren des Menschen ein weiterer Tumortyp Aufnahme gefunden hat. Er wird als "medulläres Karzinom" oder als "Karzinom mit amyloidem Stroma" bezeichnet. Im Schrifttum finden sich auch bereits erste Angaben darüber, daß dieser Tumortyp beim Tier vorzukommen scheint.

Am Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät München befindet sich z.Zt. das Collaborating Laboratory for Comparative Oncology: Tumours of the Thyroid Gland der Weltgesundheitsorganisation. Im Rahmen der Untersuchungen der Arbeitsgruppe des Instituts, die sich mit Fragen der Klassifizierung tierischer Schilddrüsentumoren beschäftigt, wurde mir die Aufgabe übertragen, zu prüfen, ob es beim Hund Tumoren gibt, die den medullären Karzinomen des Menschen entsprechen.

Ein großer Teil der malignen Schilddrüsenblastome des Hundes zeigt ähnliche Wuchsformen wie die anaplastischen Karzinome des Menschen. Ein Beweis dafür, daß sich auch aus dieser Gruppe ein weiterer Typ abgrenzen läßt, steht bislang noch aus.

II. SCHRIFTTUM

1. Das medulläre Karzinom der Schilddrüse beim Menschen

Die Schilddrüsenkarzinome beim Menschen wurden bis 1959 im allgemeinen in drei Typen klassifiziert. Man unterschied z.B. follikuläre, papilläre und anaplastische Karzinome (BRAUNSTEIN u.Mitarb., 1968). 1959 berichteten HAZARD u.Mitarb. ausführlich über 21 Fälle von Schilddrüsenkarzinomen, die sich von den bisher beschriebenen soliden Karzinomen durch folgende Kriterien unterschieden: solides Wachstum ohne Differenzierung zu Follikeln, häufige Metastasierung in die regionären Lymphknoten und Amyloidbildung. Sie gaben diesem Typ in der Klassifikation die Bezeichnung "medulläres Karzinom".

In den folgenden Jahren wurden in einer Reihe von Veröffentlichungen weitere Untersuchungsergebnisse über das sogenannte "medulläre Karzinom" mitgeteilt (WOOLNER u.Mitarb., 1961; FREEMAN u.LINDSAY, 1965; WILLIAMS u.Mitarb., 1966; IBANEZ u.Mitarb., 1967; BLOCK u.Mitarb., 1968; CASPER u.Mitarb., 1968; WILLIAMS, C.R., 1969; MÜLLER, 1969). In jüngerer Zeit wurde auch der ultrastrukturelle Aufbau dieser Tumoren, ihre Histogenese sowie das biochemische Verhalten der Zellen näher untersucht. In der folgenden Literaturübersicht wird auf Einzelheiten eingegangen werden.

Makroskopische Befunde

Das medulläre Karzinom ist gewöhnlich gut demarkiert und umschrieben oder sogar von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Häufiger wird jedoch auch invasives Wachstum beobachtet. Im Untersuchungsmaterial von FREEMAN u.LINDSAY (1965) lagen z.B. folgende Wachstumsformen der Tumoren vor:

1. gut demarkiert und umschrieben = 12 Fälle
2. von einer Kapsel umgeben = 11 Fälle
3. wenig demarkiert oder mit Invasion in das benachbarte Schilddrüsen-
gewebe = 9 Fälle
4. invasiv in das benachbarte extraglanduläre Gewebe wachsend = 3 Fälle.

Die Größe von medullären Karzinomen differiert nach den gleichen Autoren von 0,3 bis 10 cm, sie geben die durchschnittliche Größe mit 2 bis

3 cm an. Das Gewicht schwankt zwischen 12 und 140 g, wie HAZARD u. Mitarb. (1959) festgestellt haben.

Nach FREEMAN und LINDSAY (1965) sind sog. medulläre Schilddrüsenkarzinome gewöhnlich derb und haben eine kiesige Konsistenz. Die Farbe ist im allgemeinen grau-weiß, manchmal jedoch sind die Geschwülste auch fleischig, von gummiartiger Konsistenz und rotbraun. Verkalkungen werden hin und wieder schon makroskopisch gesehen (FREEMAN u. LINDSAY 1965, FALCK u. Mitarb. 1968).

Die medullären Karzinome werden sehr oft bilateral angetroffen, so z.B. in 11 von 13 Fällen (61 %), die BLOCK und Mitarb. (1968) untersuchten. In Lymphknoten, besonders in den Halslymphknoten, werden Metastasen häufig angetroffen. Daraus wurde geschlossen, daß das medulläre Karzinom bevorzugt lymphogen metastasiert. Weitere bevorzugte Lokalisationen der Metastasen sind das Mediastinum, die Lunge, die Leber, die Knochen, das Herz und die Nebennieren (HAZARD u. Mitarb. 1959, IBANEZ und Mitarb. 1967). Wie man dem Schrifttum entnehmen kann, sind 3,5 % bis 9,4 % der Gesamtzahl aller Schilddrüsenkarzinome medulläre Karzinome. WILLIAMS C.R. u. BREWER (1969) vermutet, daß der Prozentsatz bei Anwendung genauerer Untersuchungsmethoden noch etwas höher liegt (ca. 10 %).

Altersdisposition, Geschlechtsverteilung, Prognose und besondere Charakteristika

Die Altersangaben der Tumorträger reichen von 10 bis 79 Jahre, jedoch tritt das sog. medulläre Karzinom allgemein erst nach dem 4. Lebensjahrzehnt auf (MEISSNER u. WARREN, 1969). Bei allen anderen Formen der Schilddrüsenkarzinome erkranken Frauen deutlich häufiger als Männer. Beim medullären Karzinom ist das Geschlechtsverhältnis enger, das heißt es sind nur wenig mehr Frauen betroffen.

Die Prognose für das sog. medulläre Karzinom der Schilddrüse ist gewöhnlich relativ gut. Ca. 50 % der Patienten überleben die operative Entfernung mehr als 5 Jahre (siehe Tabelle I). Es wird hervorgehoben, daß die Prognose der sog. medullären Karzinome ungleich besser ist, als die der soliden anaplastischen, die in ihrem Aufbau den medullären Karzinomen ähnlich sein können.

In der folgenden Tabelle sind Alter, Geschlechtsverhältnis und Überlebensquote aus dem Schrifttum und die Zahl der jeweils untersuchten Fälle zusammengestellt.

Autoren	Zahl der Fälle	% aller untersuchten Schildrüsenkarzinome	Halblymphknoten metastasen	Alter der betroffenen Patienten in Jahren	Geschlechtsverhältnis weiblich:männlich	Überlebenszeit von Diagnose bis Tod in Jahren	Überlebende nach 5 Jhr. soweit verfolgt werden konnten
HAZARD et al. (1959)	21	3,5	59,0 %	33 - 66	2,0	0,3 - 27	12
WOLLNER et al. (1961)	57	6,4	59,6 %	14 - 74	1,3	0,5 - 20	31
FREEMAN et LINDSAY (1965)	33	8,0	70,0 %	17 - 69	3,7	keine Angabe	keine Angabe
WILLIAMS et al. (1966)	67	keine Angabe	66,7 %	10 - 79	1,3	0,25 - 17	16
IBANEZ et al. (1967)	53	9,4	64,0 %	15 - 82	1,1	0,17 - 22	29
BLICK et al. (1968)	18	8,8	44,0 %	24 - 74	1,25	keine Angabe	keine Angabe
CASPER et al. (1968)	10	6,1	80,0 %	22 - 68	1,5	10,0 - 21	9
MÜLLER (1969)	31	5,1	74,0 %	43,2 Ø	1,1	bis 28	keine Angabe
C.R. WILLIAMS u. BREWER (1969)	23	8,6	39,1 %	19 - 76	2,3	1,0 - 25	14

Medulläre Schilddrüsenkarzinome treten auffälligerweise nicht selten gemeinsam mit anderen bestimmten Krankheiten sowie familiär gehäuft auf. Hierüber gibt es zahlreiche Literaturberichte: BLOCK u.Mitarb., 1967; FALCK u.Mitarb., 1968; GORLIN u.Mitarb., 1968; HUANG u.McLEISH, 1968; LJUNGBERG u.Mitarb., 1967; MOERTEL u.Mitarb., 1965; MULLER, 1969; SAPIRA u.Mitarb., 1965; SAROSI u.DOE, 1968; SIPPLE, 1961; SCHIMKE u. HARTMANN, 1965; WILLIAMS, 1965, 1966, 1967; WILLIAMS u.POLLOCK, 1966; WILLIAMS u.Mitarb., 1968; SZIJJ u.Mitarb., 1969. WILLIAMS (1966) faßte die verschiedenen Möglichkeiten gleichzeitigen Auftretens sogenannter medullärer Schilddrüsenkarzinome mit anderen Erkrankungen schematisch zusammen. Diese Einteilung wird nachstehend wiedergegeben.

Genetische Gruppe

Familiäres Syndrom:

- A. Medulläres Karzinom der Schilddrüse allein
- B. Medulläres Karzinom der Schilddrüse und Phäochromozytom der Nebennieren (diese Kombination wird als SCHIMKE's-Syndrom bezeichnet.)
- C. Medulläres Karzinom der Schilddrüse und Phäochromozytom und multiple Schleimhautneurome
- D. Medulläres Karzinom der Schilddrüse und Phäochromozytom der Nebenniere und multiple Schleimhautneurome und Neuromatose autonomer Ganglien und eine Variation verschiedener Abnormitäten einschließlich Divertikulose, sogenannter Zuckerhutschädel, Steilgaumen, Pes cavus usw.

Diese Kombinationen finden sich auch ohne familiäre Häufung.

Humorale Gruppe

- A. Medulläres Karzinom der Schilddrüse und Adenom der Parathyreoidea
- B. Medulläres Karzinom der Schilddrüse und Diabetes mellitus
- C. Medulläres Karzinom der Schilddrüse und Cushing's Syndrom
- D. Medulläres Karzinom der Schilddrüse und Karzinoid-Syndrom

Nach WILLIAMS (1966) beschrieben noch CASPER u.Mitarb. (1968) medulläres Karzinom der Schilddrüse und Thyreotoxikose als weiteres mögliches Syndrom.

Im folgenden werden einzelne genannte Syndrome noch näher erläutert.

MEYER u. ABDEL-BARI (1968) sehen z.B. ein Adenom der Parathyreoidea als kompensatorisch an, weil medulläre Schilddrüsenkarzinome Thyreokalzitinin bilden. Zum Auftreten medullärer Karzinome gemeinsam mit dem Karzinoid-Syndrom führt WILLIAMS (1966) aus, daß diese Geschwülste Polypeptide sezernieren, die wie Kinin auf die glatte Muskulatur wirken, wodurch das Syndrom seine Erklärung fände. 1968 wiesen WILLIAMS u. Mitarb. Prostaglandin in einem medullären Karzinom nach. Sie vermuten, daß dieser Substanz oder einer Kombination mit anderen Substanzen eine Bedeutung bei der Entstehung der Diarrhoen zukommt, die bei Patienten mit medullären Schilddrüsenkarzinomen außerordentlich häufig beobachtet werden. Auch AMOUREUX und Mitarbeiter (1969) suchten die Erklärung für das Karzinoid-Syndrom nicht in der TCT-Produktion, sondern in der Bildung vasopressiver Substanzen wie Kinin, Serotonin oder 5-Hydroxy-Tryptophan. FALCK und Mitarbeiter (1968) wiesen Serotonin in medullären Karzinomen nach, machen aber keine Angaben über die Beziehung zwischen Serotonin-Produktion und der Diarrhoe. Zum Syndrom "medulläres Karzinom und NNR-Überfunktion" vertreten SZIJJ und Mitarbeiter (1969) die Ansicht, daß medulläre Karzinome ACTH-enthaltende Polypeptide produzieren und deshalb einen Hyperkortikoidismus bedingen.

Lichtmikroskopische Befunde:

Die Tumoren setzen sich aus vorwiegend soliden, dichten Zellgruppen und -haufen zusammen, die durch vielfach hyalinisiertes bindegewebiges häufig teilweise verkalktes Stroma in unregelmäßige und ungleich große Zellgruppen getrennt sind (MEISSNER und WARREN, 1969). Als weitest häufigste Wuchsform darf die organoide Struktur gelten (IBANEZ et al., 1967), wobei der Zelltyp unterschiedlich sein kann. Ein häufig angegebener allgemeiner histologischer Aufbau der Geschwülste ist die carcinoide Wuchsform (HAZARD u. Mitarb., 1959; FREEMAN u. LINDSAY, 1966; IBANEZ u. Mitarb., 1967). Hierbei sind die Tumorzellgruppen gleichmäßiger groß und durch ein dünneres bindegewebiges Netzwerk abgeteilt (WILLIAMS, 1966). Darüberhinaus sind noch die verschiedensten Wuchsformen, die offenbar nur in bestimmten Arealen des Tumors auftreten, unter verschiedenen Namen beschrieben worden. Man gewinnt den Eindruck, daß es sich hierbei zum Teil um identische nur mit unterschiedlichen Namen belegte Strukturen der Differenzierung handelt. So sehen IBANEZ u. Mitarb., 1967, einen Bandtyp (ribbon-pattern), wobei sie die Ähnlichkeit mit Inselzell-

tumoren betonen. Die gleichen Autoren beschreiben auch follikuläre und Pseudorosetten-Strukturen. HAZARD u.Mitarb. (1959) erwähnen eine mögliche pallisadenartige Anordnung. FREEMAN u.Mitarb. (1965) beschreiben neben bereits genannten Mustern ein trabekulären, einen sarkomatösen und einen anaplastischen Typ. WILLIAMS (1966) stellt heraus, daß ein pseudopapillomatöser Typ als Folge der Fixation auftreten kann. Auch er sah pallisadenartige und Rosetten-Strukturen. Er sieht in einem mehr trabekulären Wuchstyp Ähnlichkeiten zu Inselzelltumoren (vgl. IBANEZ u.Mitarb., 1967). Erwähnenswert sind darüber hinaus die von HAZARD u.Mitarb. (1959) und FREEMAN u.LINDSAY (1965) erwähnten Zellverbände, die einem urogenitalen Übergangsepithel ähneln. FREEMAN und LINDSAY (1965) und BLOCK u.Mitarb.(1967) vermuten das Vorkommen Kolloid enthaltender neoplastischer Follikel, WILLIAMS u.Mitarb. (1966) bestreiten die Existenz neoplastischer Follikel. Nach diesen Autoren können gewöhnlich in allen Tumortypen im Tumorgewebe Follikel, deren Epithel abgeflacht und meist degeneriert ist, angetroffen werden. Dabei handelt es sich um präexistente Follikel.

Die Zellen, aus denen sich die Tumorzellgruppen zusammensetzen, sind nach Angaben in der Literatur recht vielgestaltig. Es werden pleomorphe, runde oder polygonale Zellen, plasmazellähnliche und spindelige Zellen sowie "spider-like" Zellen beobachtet. Runde und polygonale Zellen sind dominant. Die einzelnen Zelltypen werden wie folgt beschrieben:

1. Rundzellen: Sie haben wenig basophiles Zytoplasma, die Kerne sind hyperchromatisch und rund. Bei ihrer gleichmäßigen Größe und ihrer Form ähneln sie Lymphozyten.
2. Polygonale Zellen: Diese Zellen weisen ein reichliches, feingranuliertes azidophiles Zytoplasma auf, ihre Kerne sind vorwiegend blasenartig, die Chromatinsubstanz ist unregelmäßig lokalisiert.
3. Plasmazell-ähnliche Zellen: Diese finden sich neben den polygonalen Zellen, sie sind verschieden groß und vorwiegend haben sie Rhomboidgestalt. Ihr Zytoplasma ist azidophil, die Kerne sind bläschenförmig und manchmal pyknotisch und am Zytoplasmarand gelegen.
4. Spindelige Zellen: Die Zellen zeichnen sich durch ovale hyperchromatische Kerne aus, ihr Zytoplasma ist länglich.
5. Spider-like-Zellen: Diese spinnenartigen Zellen haben lange zytoplasmatische Fortsätze und eine spindelige Form. Sie weisen ein besonderes Verhalten bei zytochemischen Reaktionen auf.

WILLIAMS u.Mitarb. (1966) geben noch detaillierte Beschreibungen des Zellbildes. Sie führen aus, daß binukleäre Zellen häufig sind. Manchmal werden solche mit 3 oder 4 Kernen angetroffen. Gewöhnlich ist die Kerngröße unterschiedlich, in manchen Fällen ist sie sogar sehr deutlich variabel. In der Mehrzahl der Fälle sind Mitosen selten, hin und wieder allerdings auch sehr häufig anzutreffen. Eine palisadenförmige Anordnung der Kerne wird nur ausnahmsweise beobachtet, das Bild ähnelt dann dem mancher Nervenzelltumoren (Neurilemmomen). Die gleichen Autoren beschreiben außerdem noch Zellen, in denen sie intrazytoplasmatisch basophil gefärbtes Mucin nachgewiesen haben. Sie bezeichnen diese Zellen als becherzellähnlich. Mit verschiedenen Versilberungsmethoden z.B. nach BODIAN, nach GRIMELIUS und nach GLEES-MARSLAND können in manchen medullären Karzinomen intrazytoplasmatische Granula in einem Teil der Tumorzellen nachgewiesen werden. WILLIAMS und Mitarb. (1966) berichten, daß bei 34 Fällen über die Hälfte positive Resultate erbrachte und einige Fälle sehr viele stark granulierte Tumorzellen hatten. In zwei von BRAUNSTEIN u.Mitarb. (1968) beschriebenen Tumoren fanden sich vorwiegend positive Zellen in einem Fall, einzelne Herde granulierter Zellen in einem weiteren. STEINER (1969) fand in einem medullären Karzinom in einem Teil der Zellen versilberbare Granula. Unterschiedlichen Gehalt von Granula fanden SOLCIA u.Mitarb. (1970) bei 8 von 11 untersuchten medullären Karzinomen, ein Fall wies besonders reichlich Granula auf.

KOZŁOWSKI u.Mitarb. (1969) und LJUNGBERG (1970 a+c) beschreiben das Vorkommen von argentaffinen Zellen in medullären Schilddrüsenkarzinomen. Wie die genannten Autoren festgestellt haben, zeigen diese Zellen auch eine chromaffine Reaktion.

Flektronenmikroskopische Befunde am medullären Karzinom:

Die Tumorzellen haben unterschiedliche Mengen von Zytoplasma und die Kerne zeigen Chromatinklumpen entlang der Kernmembran. Das Zytoplasma ist durch zahlreiche Ribosomen, Membranen und Granula dicht. Bei geringerem Gehalt an Granula erscheint es weniger dicht. Zwischen den Tumorzellen finden sich Granula und Fibrillen (MEYER, 1968; MEYER u.ABDEL-BARI, 1968). Nach DAYAN u. WOODHOUSE (1968), MEYER (1968) und MEYER u. ABDEL-BARI (1968) weisen diese extrazellulären Fibrillen eine für Amyloid typische Struktur auf. Die letztgenannten Autoren beschreiben außerdem zahlreiche kleine,

von Membranen begrenzte intrazytoplasmatische "sekretorische Granula" und Basalmembranen zwischen Tumorzellen und Stroma. Diese Basalmembran fehlte im allgemeinen dort, wo neoplastische Zellen direkt am Amyloid grenzen.

BRAUNSTEIN u.Mitarb. (1968), die ebenfalls elektronendichte membranbegrenzte Granula gesehen haben, betonen besonders die Ähnlichkeit mit anderen Protein- oder Polypeptid produzierenden Zellen. Die enge Beziehung zwischen Granula- und Amyloidmassen erwähnen HUANG u.McLEISH (1968). AMOUREUX u.Mitarb. (1969) beschreiben bei einem medullären Karzinom Granula, die wie neurosekretorische Granula erscheinen und Filbrillen, die in die Interzellulärsubstanz sezerniert zu sein scheinen und an der Bildung des Amyloids beteiligt sind. Wie schon bei den lichtmikroskopischen Befunden erwähnt, finden LIETZ und DONATH (1970) in ihrem Untersuchungsmaterial neben den Tumorzellen und dem extrazellulären Amyloid eine weitere mesenchymale Stromazelle, die im Zytoplasma filamentäre Elemente enthält, die große Ähnlichkeit zu extrazellulärem Amyloid aufweisen.

Zum Amyloidgehalt in medullären Karzinomen:

Die Beziehungen des schon länger bekannten aber seltenen Amyloidkropfes (KAUFMANN u. STAEMMLER, 1956) zum medullären Karzinom sind nicht geklärt. Möglicherweise besteht hier eine Parallele zu dem in neuester Zeit beschriebenen C-Zell-Adenom der Schilddrüse (BESKID u.Mitarb., 1970, 1971). Bereits ehe HAZARD u.Mitarb. (1959) Schilddrüsenkarzinome mit Amyloid "medulläre Karzinome" nannten, berichtete BRANDENBURG (1954) über Amyloidablagerungen in einem soliden Schilddrüsenkarzinom und in dessen Lymphknotenmetastasen. Dem Nachweis von Amyloid in medullären Karzinomen der Schilddrüse kommt, wie übereinstimmend aus dem Schrifttum hervorgeht, für ihre Klassifikation besondere Bedeutung zu. Amyloid findet sich sowohl im Stroma als auch intra- und interzellulär (BLOCK u.Mitarb. 1968; VASSAR u. CULLING, 1961). Ebenso kann es in Metastasen nachgewiesen werden. Gelegentlich kann Amyloid bei Patienten mit medullärem Karzinom auch in den Nieren-Glomerula angetroffen werden (MEISSNER u. WARREN, 1969). Die Menge des Amyloids ist außerordentlich variabel. Amyloid kann bis zu 60 % des Tumors ausmachen oder unter Umständen erst nach langer Suche gefunden werden (WILLIAMS u.Mitarb., 1966). Nach FREEMAN und LINDSAY (1965) kommt es in trabekulär strukturierten

Tumoren nicht vor und auch in Tumoreabschnitten, die spindelzelligen Charakter haben, kann nur sehr wenig Amyloid aufgefunden werden (IBANEZ u.Mitarb., 1967; FALCK u.Mitarb., 1968). Das Amyloid kann Blutgefäße und Reste kollagener Fasern enthalten. In einigen Fällen werden runde, konzentrisch laminierte Amyloidmassen gesehen, die im polarisierten Licht malteserkreuzartige Struktur bei der Doppelbrechung aufweisen (WILLIAMS u.Mitarb., 1966). Die letztgenannten Autoren betonen, daß Blutgefäße unmittelbar in der Nachbarschaft von Amyloidablagerungen in ihrer Adventitia Amyloid enthalten. HUANG und McLEISH (1968) beschreiben Gebiete mit Fibrose und Verkalkung im Amyloid. Wie bereits gesagt, ist der Nachweis von Amyloid das notwendige Kriterium für die Diagnose eines medullären Karzinomes. Es gibt sicherlich Schilddrüsenkarzinome, die morphologisch medullären Karzinomen ähnlich sind, aber kein Amyloid enthalten. Verwechslungsmöglichkeiten scheinen besonders mit den sogenannten undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen (Klassifizierung AFIP) zu bestehen. MEISSNER u. WARREN (1969) weisen ausdrücklich darauf hin, daß bei diesem Typ kein Amyloid-Stroma vorkommt. Auch WILLIAMS u.Mitarb. (1966, 1967, 1969) sprechen Tumoren ohne Amyloid nicht als medulläre Karzinome an. Sie betonen jedoch, daß man mehrere Lokalisationen aus einem Tumor untersuchen müsse, um über ein eventuelles Vorkommen von Amyloid eine Aussage machen zu können.

Die Mehrzahl der Autoren nimmt an, daß die Tumorzellen selbst an der Amyloidproduktion teilnehmen. IBANEZ u.Mitarb. (1967) sahen das Amyloid reichlich intrazellulär gelegen und vermuten, daß diese Zellen während der aktiven Phase der Amyloidproduktion plasmazellähnlich werden und sich vom neoplastischen Zellverband absondern. Durch Bildung einer intrazellulären Substanz (Amyloid bzw. Vorstufen) werden die Kerne in die Peripherie der Zellen gedrängt und pyknotisch. Schließlich wandeln sich die Zellen in Amyloid um. Der Prozeß soll damit dem holokrinen Typ einer Sekretion vergleichbar sein. MEYER (1968) sowie HUANG und McLEISH (1968) vermuten, daß die bei elektronenmikroskopischer Untersuchung im Cytoplasma festgestellten Granula an der Amyloidproduktion teilnehmen. KOZLOWSKI u.Mitarb. (1969) vertreten die Ansicht, daß außer den epithelialen Tumorzellen auch ortsständige Zellen des RES an der Amyloidbildung beteiligt sind. CASPER u.Mitarb. (1968) vermuten, daß sich das Amyloid im Verlaufe der Zeit verändere.

Es könne hyalinähnlich werden und gäbe nicht mehr die spezifischen Reaktionen für Amyloid. Daher könne man große Bezirke "hyalinen" Stromas mit nur vereinzelt eingestreuten Herden mit positiver Amyloidreaktion antreffen. Dieser Vorstellung widerspricht BESKID (1964), der Schilddrüsenkarzinome mit reichlich hyalinem Stroma (carcinoma hyalinicum) histochemisch untersuchte. Er kommt zu der Schlußfolgerung, daß das Auftreten von Amyloid eine Folge der Produktion sowie späteren Akkumulation und Transformation des Hyalins sei. Kürzlich äußerten LIETZ und DONATH (1970) eine weitere Hypothese. Wie bereits auf Seite 10 erwähnt, fanden sie einen besonderen Typ von Stromazellen und glauben, das Amyloid werde von diesen Zellen produziert. Diese neu beschriebenen Stromazellen sollen ein charakteristischer Tumorbestandteil sein und sind nicht ohne weiteres mit sonst bekannten mesenchymalen Zellformen vergleichbar.

Biochemie des medullären Karzinoms:

Gegenüber normalen Schilddrüsen wiesen MEYER und ABDEL-BARI (1968) in einem medullären Karzinom einen mehr als hundertfachen Gehalt von Thyreocalcitonin (TCT) im Tumorgewebe nach. TUBIANA u.Mitarb. (1968) schließen aus dem Nachweis der TCT-Aktivität im Tumorgewebe und im Blut, daß das medulläre Karzinom TCT synthetisiert und sezerniert. Sie untersuchten 6 medulläre Karzinome mit Amyloid und einen morphologisch ähnlichen Fall ohne Amyloid. 100 bis 600-fach erhöhte TCT-Werte fanden sich nur in den Fällen mit Amyloid. CUNLIFFE u.Mitarb. (1968) fanden bei einem Fall von medullären Karzinom einen 5.000-fachen Gehalt von TCT und einen bedeutenden Anstieg im Plasma und weisen auf die diagnostische Bedeutung der Bestimmung des TCT-Niveaus im Plasma hin. BUSSOLATI u.Mitarb. (1969) ermittelten in einem immunofluoreszenzmikroskopisch untersuchten Tumor in etwa 40 % der Tumorzellen TCT und vermuten, daß alle Tumorzellen TCT enthalten. Mit dieser Methode wurde im Amyloid kein TCT festgestellt.

Der Nachweis von 5-Hydroxy-Tryptamin (Serotonin) in medullären Karzinomen durch FALCK u.Mitarb. (1968) läßt die Autoren vermuten, medulläre Karzinome seien monoaminergisch. LJUNGBERG (1970 a+c) bezeichnet die spider-like-Zellen in medullären Karzinomen als monoaminergisch, weil er nachweisen konnte, daß diese Zellen sowohl argentaffin als auch chromaffin sind. Daraus schließt er auf das Vorhandensein zweier Zellpopulationen im medullären Karzinom, nämlich:

1. Zellen, die an der Polypeptid-(TCT)-Synthese teilnehmen, und
2. Zellen, die monoaminergische Funktionen entfalten.

Er folgert daraus, daß dieser Tumor zumindest teilweise neuroepithelialen Ursprungs sei. Dies deutet auf eine nahe Verwandtschaft zu Phäochromozytomen und anderen Tumoren hin, die sich von der Christa neuralis ableiten. Das familiär gehäufte Auftreten einer Kombination von medullärem Schilddrüsenkarzinom und Phäochromozytom (siehe Seite 6) weist in diese Richtung.

Histogenese des medullären Karzinoms:

Im vorherigen Kapitel wurde ausgeführt, daß erstmalig im Jahr 1968 TCT in erhöhter Menge in sogenannten medullären Karzinomen nachgewiesen werden konnte. Bereits einige Jahre vorher wurde jedoch schon vermutet, daß den TCT-produzierenden C-Zellen der Schilddrüse bei der Entstehung des sogenannten medullären Karzinoms Bedeutung zukommt. So untersuchte z.B. WILLIAMS (1966) 28 Schilddrüsenkarzinome bei Ratten. Er klassifizierte 24 Fälle davon lichtmikroskopisch als C-Zellen-Tumoren. Diese Tumoren enthielten zwar kein Amyloid, glichen sonst aber morphologisch den medullären Karzinomen beim Menschen. Von 19 klassifizierten Schilddrüsenkarzinomen beim Hund beschreibt er in der gleichen Publikation 5 gleichartige Tumoren mit solider Wuchsform und fein granuliertem Zytoplasma der Tumorzellen. Amyloid wurde in diesen Geschwülsten ebenfalls nicht festgestellt. In einem gut fixierten Fall konnten dagegen zahlreiche agyrophile Zellen bei der Versilberung nach BODIAN nachgewiesen werden. Aufgrund seiner Untersuchungen stellte WILLIAMS (1966) die Hypothese auf, daß medulläre Karzinome beim Menschen C-Zellen-Tumoren sind. Er untermauert diese Hypothese weiter mit bestimmten charakteristischen Kriterien dieser Geschwülste beim Menschen. Medulläre Karzinome sind morphologisch solid und haben keine Tendenz zur Differenzierung in eine papillofollikuläre Struktur. Damit sind sie anaplastischen Karzinomen ähnlich, Mitosen sind jedoch auffallend selten. Medullären Karzinomen fehlt zudem eine größere Kernvariation. Klinisch ist das Spektrum der Prognose des medullären Karzinoms sehr weit und üblicherweise ziemlich gut im Gegensatz zur außerordentlich schlechten Prognose anaplastischer Karzinome. Der Autor betont damit, daß es sich bei medullären Karzinomen nicht um die anaplastische Form der Azinuszelltumoren handeln könne, sondern um Tumoren eines eigenen

Zellsystems, vermutlich der parafollikulären Zellen (C-Zellen). Auch das Vorkommen der Kombinationen von medullären Karzinomen der Schilddrüse mit Phäochromozytomen der Nebenniere, multiplen Schleimhautneuroomen und anderen Syndromen, die Amyloidbildung dieser Tumoren und das Auftreten argyrophiler Zellen in diesen Tumoren werde besser verständlich, wenn das medulläre Karzinom nicht seinen Ursprung von Azinuszellen nimmt.

Zahlreiche spätere Literaturberichte greifen die Hypothese WILLIAMS auf. So betonen BRAUNSTEIN u.Mitarb. (1968) die Ähnlichkeit der in Tumorzellen nachgewiesenen elektronendichten, membranbegrenzten Granula mit denen in C-Zellen. Der Nachweis einer TCT-Aktivität in medullären Karzinomen (MEYER und ABDEL-BARI, 1968; TUBIANA, 1968; CUNLIFFE u. Mitarb., 1968), des hohen Gehaltes an α -Glycerophosphatdehydrogenase (STEINER, 1969) und der immunofluoreszenzmikroskopisch geführte Nachweis der TCT-Produktion durch die Tumorzellen (BUSSOLATI, 1969) bewiesen schließlich, daß das medulläre Karzinom des Menschen ein C-Zell-Tumor ist und TCT produziert. TUBIANA u.Mitarb. (1968) regten an, die den medullären Karzinomen beim Menschen morphologisch ähnlichen Tumoren beim Hund (WILLIAMS, 1966) eingehend zu untersuchen. Es müsse geprüft werden, ob derartige Neubildungen beim Hund hinsichtlich Amyloidablagerungen, histochemischem Charakter und TCT-Aktivität dem medullären Karzinom beim Menschen entsprechen.

2. Die C-Zellen der Schilddrüse bei Tier und Mensch:

Von den Zellen des Thyreoidea-Parenchyms sind bis heute die das Thyroxin produzierenden Follikel- oder Azinuszellen und die das Thyreokalzitinin (TCT) bildenden sogenannten C-Zellen eingehend untersucht worden. Bereits im Jahre 1876 untersuchte BABER Schilddrüsen von Hunden lichtmikroskopisch und beschrieb neben den Follikeln bis dahin noch nicht bekannte Zellen des Schilddrüsenparenchyms ausführlich morphologisch. Die lichtmikroskopischen Unterscheidungsmerkmale dieser Zellen sind nach BABER (1876):

1. Sie sind normalerweise mehr oder weniger rund
2. Sie sind etwas größer als Follikelzellen
3. Das Zytoplasma erscheint fein granuliert
4. Sie haben einen größeren Kern als Follikelepäthelien

5. Die Kerne sind rund oder oval und gut demarkiert, sie sind relativ chromatinarm und färben sich mit Haematoxinil nicht so dunkel an wie Follikel epithelzellkerne. Einige Nukleoli sind anzutreffen.
6. Sie liegen einzeln oder in kleinen Gruppen - entweder interfollikulär oder parafollikulär. Er nennt diese Zellen "Parenchymatous cells".

1894 beschrieb auch HÜRTLE diese Zellen beim Hund und nannte sie "protoplasmareiche Zellen". BENSLY (1914) untersuchte die betreffenden Zellen beim Opossum und bezeichnete sie als "ovoid cells". Er beobachtete, daß die Zellen sich besonders stark blau bei MALLORY-Phosphorwolframsäure-Haematoxinil-Färbung anfärben. NONIDEZ (1932 d) untersuchte ebenfalls Schilddrüsen von Hunden und entdeckte dabei, daß die oben beschriebenen Zellen argyrophil sind und bewies damit die Existenz eines zweiten epithelialen Systems in der Schilddrüse. Er nannte diese Zellen "parafollicular cells". Erst 1954 befaßten sich SANDRITTER und KLEIN erneut mit den argyrophilen Zellen der Schilddrüse bei Hund, Kaninchen, Maus und Mensch. Sie zeigten auf, daß es zweierlei Typen von argyrophilen Zellen in der Schilddrüse gibt, nämlich

1. parafollikuläre Zellen im Sinne von NONIDEZ und
2. andere argyrophile Zellen, deren wesentlichen Merkmale die dichte und starke argyrophile Granulation und ein verzweigtes spinnenförmiges Zytoplasma darstellen.

Sie bezeichneten die letztere Form im Hinblick auf ihre Lage als "interstitielle Zellen" und lassen offen, ob es sich nicht um umgewandelte parafollikuläre Zellen handelt. Bei diesen Untersuchungen wiesen die genannten Autoren zum ersten Mal die Existenz argyrophiler Zellen in der Schilddrüse beim Menschen nach. Nach histochemischen Untersuchungen von SANDRITTER u. Mitarb. (1956) unterscheiden sich parafollikuläre Zellen von Follikel epithelzellen dadurch, daß sie nicht nur argyrophil sind, sondern auch Lipide enthalten. Ferner berichteten sie, parafollikuläre Zellen enthalten keine Ribonukleinsäure, zeigen eine positive Tetrazonium-Reaktion und das UV-Spektrum weist einen Absorptionsgipfel bei 280 μ Wellenlänge auf. Umwandlungsformen der parafollikulären Zellen sind PAS-positiv. Überdies lassen sich alkalische Phosphatasen und unspezifische Esterasen nachweisen. Die genannten chemischen Eigenschaften sprechen dafür, daß es sich um Zellen handelt, die sich nicht an der Bildung von Thyroxin beteiligen. Ferner wurde in den Parafolli-

kulärzellen Azetylcholinesterase nachgewiesen und dabei erörtert, die parafollikulären Zellen hätten wahrscheinlich eine neurale Funktion. FALCK u. Mitarb. (1964) wiesen nach, daß sich parafollikuläre Zellen beim Schaf von Follikel-epithelzellen durch einen Gehalt an 5-HT Serotonin unterscheiden. Im Jahre 1962 wiesen COPP u. Mitarb. die Existenz eines den Blutkalziumspiegel senkenden Hormons bei Hunden nach. Sie vermuten als Bildungsstätte die Parathyreoidea und nannten dieses neue Hormon Kalzitinin. Experimenten von FOSTER u. Mitarb. (1964 a) an Ziegen verdankt man die Erkenntnis, daß Kalzitinin seinen Ursprung in der Schilddrüse hat. FOSTER u. Mitarb. (1964 b) untersuchten Schilddrüsen experimentell hyper- und hypokalzämischer Hunde histochemisch und diskutierten, daß möglicherweise die parafollikulären Zellen das Kalzitinin produzieren. PEARSE (1966) untersuchte die Schilddrüsen beim Hund und anderen Säugetieren histochemisch und elektronenmikroskopisch. Er bezeichnete die kalzitininbildenden Zellen (parenchymatous cells, protoplasmareiche Zellen, ovoid cells, parafollicular cells, usw.) als C-Zellen. Von ihm wurde festgestellt, daß C-Zellen der Schilddrüse basische Proteine und Polypeptide enthalten, die eine entsprechende Affinität zu Anilinfarben haben. C-Zellen sind argyrophil und haben einen hohen Gehalt an α -Glycerophosphat-Dehydrogenase (α -GPD). Elektronenoptisch enthält das Zytoplasma der C-Zellen sphärische Vesikel der Größenordnung von 1500-2000 Å, die von einer einzelnen Membran abgegrenzt sind. Ihre Mitochondrien sind besonders elektronendicht. PEARSE (1966) wies gleichzeitig in Experimenten mit hyperkalzämischen Tieren nach, daß sich die C-Zellen histochemisch und elektronenoptisch verändern. Daraus zog er den Schluß, daß das Kalzitinin von den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird, und bezeichnet es als Thyreokalzitinin. BUSSOLATI und PEARSE (1967) untermauerten diese Hypothese durch immunofluoreszenzmikroskopische Untersuchungen bei Schwein und Hund. Diese Ergebnisse bestätigen auch KRACHT u. Mitarb. (1968 a+b).

Bereits GODWIN (1937) diskutiert bei seinen Untersuchungen in interfollikulären Zellen beim Hund den Ursprung dieser Zellen vom Ultimo-Bronchialkörper, eine Ansicht, die PEARSE und CARVALHEIRA (1967) aufgrund histochemischer Befunde bestätigen. Gleichermäßen äußern sich auch STOECKEL und PORTE (1970), die Untersuchungen an Rattenfoeten anstellten, und eine deutliche Vermehrung der sekretorischen Aktivität der C-Zellen ab dem 20. Tag beobachteten. Hier seien noch Experimente von STACHURA und PEARSE (1970) erwähnt, die durch Hypomagnesiämie, Hypertrophie und Hyperplasie der C-Zellen bei der Ratte erzeugten,

jedoch annehmen, daß nicht die Hypomagnesämie die Ursache für diese Erscheinung ist, sondern eine Folge der antagonistisch entstehenden Hyperkalzämie darstellt. Elmiskopische Untersuchungen der C-Zellen beim Hund bei verschiedenen Fixationen verdanken wir TEITELBAUM u. Mitarb. (1970). Diese Autoren betonen, daß sich die sekretorischen Granula nur bei Glutaraldehydfixation - und hier besonders gut bei in vivo Perfusion des Organs - gut nachweisen lassen. Ferner beschreiben sie ein kanalikuläres System zwischen den C-Zellen. Sie erörtern, daß dieses System die Funktion eines Speichersortes haben könnte, vergleichbar der Speicherung des Thyreoglobulins in den Schilddrüsen-follikeln. KALINA und PEARSE (1971) demonstrierten bei Anwendung einer Technik mit Peroxidase markierten Antikörpern die ultrastrukturelle Lokalisation des Calcitonins in den C-Zellen der Schilddrüse beim Hund und fanden es hauptsächlich in den spezifischen Granula der C-Zellen.

LIETZ und ZIPPEL (1969) befassen sich mit der vergleichenden Morphologie und Cytochemie der C-Zellen bei verschiedenen Säugetieren. Hinsichtlich Zahl, Anordnung zum Follikel und Gestalt bestehen für jede Spezies Besonderheiten. Während die C-Zellen z.B. bei Maus, Ratte und Meerschweinchen in den zentralen Anteilen beider Schilddrüsenlappen angetroffen werden, finden sie sich bei Hund, Katze, Schaf, Schwein und Rind diffus im Organ verteilt. Beim Menschen sind die C-Zellen auf umschriebene Areale der Schilddrüse beschränkt. Allen untersuchten Spezies ist dagegen die gruppenweise Anordnung der C-Zellen innerhalb der Schilddrüse gemeinsam. Die genannten Autoren unterscheiden topographisch folgende Möglichkeiten:

1. Lage innerhalb des Kolloids frei schwimmend
2. Lage im Follikelepithelverband mit Kontakt zum Kolloid (follikuläre Lage)
3. Lage an der Innenseite der Basalmembran ohne Kontakt zum Kolloid (epifollikuläre Lage)
4. Interstitielle Lage

Die epifollikuläre Lage soll bei Säugern am häufigsten sein. Bei Hund und Rind ist eine interstitielle Lage möglich. Es konnte noch nicht geklärt werden, ob die bei Mensch und Tier angetroffenen im Kolloid liegenden Zellen, die alle Kriterien von C-Zellen erfüllen, in das Kolloid einwandern.

Verfahren zur Darstellung der C-Zellen

Bei Giemsa-Färbung stellen sich die C-Zellen bei Hund, Rind und Mensch als helle Elemente dar, bei der Katze als metachromatisch rot gefärbte Zellen. LJUNGBERG (1970 b) berichtete, daß die Kresylviolett-Färbung (E. Merck AG, Darmstadt) für den Nachweis der C-Zellen beim Menschen am schnellsten und einfachsten ist, und auch bei mit Formalin fixiertem Gewebe sehr gut gelingt.

Für orientierende Untersuchungen am Semidünnschnitt empfehlen LIETZ und ZIPPEL (1969) die Toluidinblaufärbung bei pH 5,0 - 5,7 nach Salzsäurehydrolysierung. Die C-Zellen zeichnen sich durch Metachromasie aus.

Die wichtigsten Nachweismethoden für die C-Zellen sind - auch historisch gesehen - Versilberungsmethoden, da diese Zellen mindestens zum größten Teil argyrophile Granula im Zytoplasma aufweisen. Beim Hund gelingt die Darstellung der C-Zellen mit der Versilberung nach Cajal (NONIDEZ, 1932 a; PEARSE, 1966). Beim Menschen erfolgte die Darstellung der C-Zellen mit Versilberungen (nach GROSS-SCHULTZE und FEYTER und nach FEYTER) erst relativ spät (SANDRITTER und KLEIN, 1954). Die Ergebnisse wurden z.B. von KRACHT u. Mitarb. (1968), die die Methode nach HELLERSTRÖM und HELLMANN anwandten, überhaupt als unsicher bezeichnet. SOLCIA u. Mitarb. (1970) weisen darauf hin, daß Fixationsmittel und Erhaltungszustand des Gewebes für die Darstellung der Granula von großer Bedeutung sind.

Nach LJUNGBERG (1970 a+c) gibt es neben den argyrophilen C-Zellen noch einen weiteren argentaaffinen Typ der C-Zellen (Methode nach MASSON-HAMPERS mit Fontana'scher Lösung). Die Existenz argentaaffiner Zellen in der Schilddrüse des Menschen haben schon SANDRITTER u. Mitarb. (1956) nachgewiesen. Die argentaaffinen Zellen produzieren monoaminergische Substanzen wie Serotonin. Sie sind gleichzeitig chromaffin.

Einzelne Autoren beschreiben die immunhistologische Darstellung der C-Zellen mit verschiedenen Immunofluoreszenzmethoden bei den Spezies Hund, Schwein, Schaf und Kaninchen (BUSSOLATI u. PEARSE, 1967; KRACHT u. Mitarb., 1968). Die C-Zellen zeichnen sich histochemisch durch einen höheren Gehalt an verschiedenen Enzymen im Vergleich zum Follikel-epithel der Schilddrüse aus. Besondere Bedeutung hat die hohe Aktivität der C-Zellen an α -Glycero-Phosphat-Dehydrogenase bei Hund, Schwein, Ratte,

Kaninchen und Mensch (FOSTER u.Mitarb., 1964; PEARSE, 1966; BESKID u. Mitarb., 1969). Die höhere Aktivität der C-Zellen an Succino-Dehydrogenase und Cytochrom-Oxydase und der Gehalt an saurer Phosphatase und unspezifische Esterase (Angaben für den Menschen von BESKID u.Mitarb., 1969), scheinen für die selektive Darstellung geringere Bedeutung zu haben.

3. Dem medullären Karzinom des Menschen ähnliche Schilddrüsentumoren bei Tieren

In einer Publikation berichtet WILLIAMS (1966) über 5 von 19 klassifizierbaren Schilddrüsentumoren beim Hund eingehender. Neben papillären, follikulären, anaplastischen und gemischten Tumortypen werden diese 5 Fälle besonders herausgestellt. Diese Geschwülste ähnelten einander und waren aus Nestern uniformer Zellen zusammengesetzt, die durch manchmal dichtes Stroma in Gruppen voneinander getrennt lagen. Die Zellen wiesen ein granuliertes Zytoplasma auf, Mitosen waren selten und papilläre Areale wurden nicht beobachtet. Mit Ausnahme eines Falles fehlten neoplastische Follikel. Der besterhaltene Tumor dieser Gruppe enthielt eine große Zahl von argyrophilen Zellen bei Anwendung der BODIAN-Versilberungstechnik. Amyloid konnte nicht nachgewiesen werden. In der gleichen Publikation werden 28 Fälle von Schilddrüsentumoren bei Ratten beschrieben. Je zwei wurden als follikuläre und papilläre Karzinome klassifiziert, die restlichen 24 Tumoren als dem medullären Karzinom des Menschen analog angesehen. Der Grundtyp der Zellen dieser Geschwülste war ungefähr $14/\mu$ im Durchmesser mit einem blassen fein granulierten Zytoplasma und einem grob granulierten Kern. Der Nukleolus war undeutlich. Die typischen Tumoren setzten sich aus Läppchen zusammen, die durch dünnes kollagenes Bindegewebe voneinander getrennt waren. Die Läppchen enthielten manchmal nicht neoplastische Schilddrüsenfollikel. Einige dieser Geschwülste wiesen einen höheren Grad von Kernpleomorphismus auf und zeigten gelegentlich Mitosen. In diesen Tumoren war die lobuläre Struktur durch anastomosierende Bänder von Tumorzellen ersetzt, welche gelegentlich noch Follikel enthielten. Argyrophile Zellen wurden nicht angetroffen. Amyloid fand sich in diesen Tumoren nicht. WILLIAMS (1966) betont, daß die beschriebenen Tumoren bei Hund und Ratte morphologisch dem medullären Karzinom des Menschen ähneln, und er vertritt die Ansicht, daß sie sich bei der Ratte ohne Zweifel von den parafollikulären Zellen (C-Zellen) ableiten.

In einer von BRODEY und KELLY (1968) erstellten Klassifikation von 28 Schilddrüsenkarzinomen beim Hund wurden folgende Typen aufgeführt:

1. Vorwiegend solid (14 Fälle)
2. Gemischt solid und follikulär (8 Fälle)
3. Anaplastisch solid (3 Fälle)
4. Vorwiegend follikulär (3 Fälle)

In verschiedenen Tumoren ohne weitere Angaben des Types beobachteten die Autoren bei Kongorotfärbung kongophiles fibrilläres Gewebe im Stroma, welches jedoch keine Doppelberechnung aufwies und deshalb offensichtlich nicht als Amyloid bezeichnet wurde. BRODEY und KELLY (1968) führen aus, daß sie absichtlich den Begriff "medulläres Karzinom" mit seinen histogenetischen Konsequenzen zugunsten der oben erstellten rein deskriptiven Klassifikation vermieden haben.

Ein weiterer Bericht über das Vorkommen von dem menschlichen medullären Karzinom ähnlichen Tumoren bei Ratten stammt von LINDSAY u. Mitarb. (1968). Sie fanden bei 2885 insgesamt untersuchten Ratten 526 Fälle von spontanen Schilddrüsenkarzinomen, die sie als medulläre Karzinome ansprechen. Sie weisen darauf hin, daß Tumoren mit entsprechendem Aussehen im Schrifttum bisher mit den verschiedensten Namen belegt waren (microadenomas; light cell adenomas; v-nodules; alveolar, lobular or naturally occurring carcinomas; solide carcinomas). In zwei Fällen dieser Schilddrüsentumoren bei der Ratte wurde Amyloid nachgewiesen, einmal intrazellulär, einmal im Stroma.

Später untersuchten LINDSAY und NICHOLS (1969) die medullären Karzinome der Rattenschilddrüse und ihre Beziehung zu Hyperplasien bzw. Adenomen der Parathyreoidea. Während verschiedene Untersucher (MEYER u. ABDEL-BARI, 1968) annehmen, daß die Calcitonin produzierenden medullären Karzinome kompensatorisch Parathyreoideahyperplasien der Adenome verursachen, sehen LINDSAY u. NICHOLS (1969) aufgrund ihrer statistischen Untersuchungen in diesem Punkt keinen Zusammenhang. Sie vermuten, daß chronische Nierenkrankheiten diese Hyperplasien der Parathyreoidea verursachen.

Auch beim Rind wird vermutet, daß medulläre Karzinome auftreten. WILKIE u. KROOK (1970) beobachteten einen derartigen verdächtigen Tumor, der vom Ultimobranchialkörper seinen Ausgang nahm, bei einem Bullen. Gleichzeitig wurde bei dem Tier ein Nebennieren-Phäochromozytom festgestellt.

Darüber hinaus wies dieser Bulle eine generalisierte Osteopetrose sowie eine ankylosierende Spondylosis deformans von T 13 - L 5 auf. Mikroskopisch erwies sich der Tumor ähnlich den Ultimobranchialkörper-Tumoren, die bereits von JUBB und McENTEE (1959) beschrieben worden waren. Die überwiegende Zelle in den meisten Arealen hatte einen runden bis ovoiden Kern mit diffusem Chromatingehalt und undeutlichem Nukleolus. Das eosinophile Zytoplasma war spärlich und von den an-

grenzenden Zellen nicht klar zu unterscheiden. Mitosen wurden selten angetroffen. In den soliden Bezirken waren die Tumorzellen trabekulär angeordnet und durch fibröses Gewebe voneinander getrennt. Das Gewebe bildete kolloid-enhaltende Follikel. Das Kolloid war in den kleineren Follikeln gewöhnlich hyalin und basophil. Die größeren Follikel, welche die weniger zellichten Teile des Tumors bildeten, enthielten ein mehr eosinophiles und granuläres Kolloid. In diese Follikel ragten proliferierte Zellen als papilläre Verdickungen der Follikelwand hinein. In den zell dichteren Bezirken dieses Tumors befanden sich in Wirbeln angeordnete Inseln von spindeligen Zellen. Diese Zellformationen hatten keinen direkten Kontakt zu dem umgebenden Gewebe, waren jedoch durch einen Isthmus von Tumorzellen mit der Umgebung verbunden. In einigen Gebieten hatte der Tumor Nervenstränge infiltriert, jedoch wurde ein zweifelsfreier Gefäßeinbruch nicht beobachtet. An vielen Stellen war das Bindegewebe hyalinisiert und sowohl diese Substanz als auch der basophile Typ des Kolloids reagierten positiv auf Amyloid mit Thioflavin T und bei fluoreszenzmikroskopischer Untersuchung. Weitere Methoden zum Amyloidnachweis wurden nicht angewandt. Darüberhinaus enthielten einzelne Tumorzellen Amyloid. Aufgrund des Befundes bei dem genannten Bullen (Schilddrüsentumor und Phäochromozytom) werteten die Autoren die Protokolle früher erfolgter Sektionen von 402 Bullen aus. 92 Tiere hatten nur einen Ultimobranchialkörper tumor der Schilddrüse, 12 Tiere hatten lediglich ein Phäochromozytom, 13 Tiere wiesen jedoch beide Typen der Tumoren der Schilddrüse und der Nebenniere auf. Wie die statistische Auswertung ergab, war der ursächliche Zusammenhang der beiden Tumorgruppen hochsignifikant. Es wurde auf S. 6 bereits beschrieben, daß beim Menschen das Syndrom "meduläres Schilddrüsenkarzinom/Phäochromozytom" relativ häufig ist. WILKIE u. KROOK (1970) teilen weiterhin mit, daß eine Rasseprädisposition nicht bestand. Es wurde fernerhin hervorgehoben, daß von 1470 Kühen, bei denen Sektionen durchgeführt worden waren, keine Ultimobranchialkörper-Tumoren der Schilddrüse oder Nebennierenphäochromozytome beobachtet wurden.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methode:

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Material umfaßt insgesamt 309 Fälle von Schilddrüsentumoren beim Hund. Die Fälle wurden von folgenden Instituten für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt:

- | | | |
|----|-----------|--|
| 1. | 223 Fälle | Institut für Tierpathologie der Universität München, |
| 2. | 59 Fälle | Veterinärpathologisches Institut der Universität Gießen, |
| 3. | 27 Fälle | Veterinärpathologisches Institut der Universität Zürich. |

Von allen Tumorfällen waren Gewebsblöcke, die in Paraffin bzw. Paraplast eingebettet waren, vorhanden sowie histologische Schnitte mit verschiedenen Färbungen.

In den Fällen, in denen auf Grund morphologischer Kriterien der Verdacht auf das Vorliegen eines medullären Karzinoms bestand, wurden folgende Färbungen angewandt:

a) Amyloidnachweis:

Wässrige Kongorotfärbung nach BENNHOLD, Alkoholische Kongorotfärbung nach PUCHTLER u. Mitarb. (1962)

Fluoreszenzmikroskopische Untersuchung nach Anfärbung mit Thioflavin S und Thioflavin T.

b) Nachweis argyrophiler Zellen:

Versilberungstechnik nach GRIMELIUS, Versilberungstechnik nach BILSCHOWSKY modifiziert nach FEYRTER, Versilberungstechnik nach BODIAN.

c) Nachweis argentaffiner Zellen:

Methode nach MASSON mit Fontana'scher Lösung (ROMEIS, 1968)

Kontrolluntersuchungen zur Darstellung normaler anatomischer Befunde wurden an 20 Schilddrüsen verschieden alter Hunde durchgeführt. Dabei wurden außer der üblichen Formalinfixierung in einzelnen Fällen eine Glutardi-aldehydfixierung nach LIETZ und ZIPPEL (1969) vorgenommen. Die für die Untersuchungsergebnisse wichtigsten Färbeverfahren, d.h. der Amyloidnachweis mittels alkoholischer Kongorotfärbung nach PUCHT-

LER u.Mitarb. (1962) und der Nachweis argyrophiler Zellen bei der Versilberungstechnik nach GRIMELIUS (1968), werden nachstehend detailliert angegeben.

Amyloid-Nachweis - Alkoholische Kongorotfärbung nach PUCHTLER u.Mitarb. (1962)

1. Farbstoff-Lösungen:

- a) Stammlösung I: 1000 ml 80%iger unvergällter Äthylalkohol werden mit 30 g NaCl versetzt. Diese gesättigte Lösung muß nach dem Ansetzen 24 Stunden stehen, bevor sie gebraucht werden kann.
- b) Vorinkubationslösung: Unmittelbar vor Gebrauch werden 100 ml der Stammlösung I 1,0 ml 1 %ige wässrige NaOH Lösung zugesetzt. Diese Lösung muß sofort verwendet werden.
- c) Stammlösung II: 100 ml 80 %igen unvergällten Äthylalkohols werden 30 g NaCl und 5 g Kongorot (reinst pro injectionem, Fa. Merck AG, Darmstadt) zugesetzt. Diese gesättigte Lösung muß vor Gebrauch 24 Stunden reifen.
- d) Färbelösung: Direkt vor dem Gebrauch werden 100 ml der Stammlösung II 1 ml 1%ige wässrige NaOH-Lösung zugesetzt. Auch diese Lösung muß sofort verwendet werden.

2. Färbeverfahren:

- a) Kernfärbung: Entparaffinierte Schnitte ($3\ \mu$) werden für 10 Minuten in Mayr'schem saurem Haematoxylin gefärbt. Danach erfolgt Wässerung für 2 - 3 Minuten in lauwarmem Wasser.
- b) Kongorotfärbung: Nach der Kernfärbung werden die Schnitte 20 Minuten in die Vorinkubationslösung eingestellt und unmittelbar danach für 20 Minuten in der Färbelösung gefärbt. Anschließend werden die Schnitte zweimal kurz in jeweils erneuertem absolutem Äthylalkohol dehydriert, in Xylol eingebracht und in Eukitt eingedeckt.

Nachweis argyrophiler Zellen - Versilberung nach GRIMELIUS (1968)

1. Entparaffinierte Schnitte ($3\ \mu$) werden in die Silberlösung bei Zimmertemperatur verbracht.

Herstellung der Silberlösung:

Frisch hergestellte 0,03 %ige bis 0,08%ige wässrige gepufferte Silbernitratlösung

0,03%ige Lösung wird z.B. in folgender Weise hergestellt:

- a) 10 ml eines 0,2 m Essigsäure-Natriumacetat-Puffers p.H. 5,6
- b) 87 ml A.D.
- c) 3 ml einer frisch bereiteten 1%igen (vol%) wässrigen Silbernitratlösung.

Die Präparate für 24 - 72 Stunden bei 37°C (Variante I) oder für 3 bis 72 Stunden bei 60°C (Variante II) inkubiert.

2. Die Silberlösung wird vom Objektträger (nicht vom Schnitt) abgetrocknet und das Präparat wird danach für 1 Minute in eine frisch bereitete wässrige reduzierte Lösung von 1% (vol%) Hydrochinon und 10% (vol%) Natriumsulfit (kristallin) bei 40 - 45°C verbracht.
3. Die Schnitte werden in A.D. gespült, entwässert, mit Xylol aufgehellt und in Eukitt eingebettet.

Um die Haltbarkeit der argyrophilen Granula zu verbessern, wurden die Schnitte vor 3. vergoldet (ROMEIS § 1565).

Vergoldung 2:

Auswaschen in Leitungswasser 15 Minuten — A.D. — Goldchloridlösung (0,1%ig) 5 - 15 Minuten — Fixieren in 2,5%iger Natriumthiosulfatlösung 1 Minute.

Zur Aufhellung der Präparate wurden die dehydrierten Schnitte mit Terpeneol behandelt (ROMEIS § 838).

2. Ergebnisse:

Nach Anwendung der oben beschriebenen Spezialfärbungen zeigten 2 Fälle große Ähnlichkeit mit einem medullären Karzinom beim Menschen. Auf diese Fälle soll zunächst eingegangen werden:

Fall A: Tgb.Nr. A 1513/67 (München), 12-jährige Pudelhündin

Anamnese: Das Tier wurde in der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München am 17.7.1967 getötet. Klinisch wurde eine Polyarthrititis und Vaginalausfluß festgestellt.

Pathologisch-anatomische Diagnosen: Serofibrinöse Polyarthrititis Leberverfettung, multiple Regeneratknoten in der Leber; Fibrose der Mitralklappen; kirschgroßer haemorrhagisch-nekrotischer Tumor in der rechten Schilddrüse; multiple Lymphome in der Milz; linsengroßer speckiger Knoten im Waldeyer'schen Rachenring. Herdförmige chronische Entzündung mit lymphatischer Hyperplasie im Pharynx; hochgradiger Befall mit *Dipylidium caninum*.

Histologischer Befund des Schilddrüsentumors: An der Peripherie des Tumors findet sich eine relativ breite, bindegewebs- und blutgefäßreiche Zone, in der komprimierte und nicht kolloidhaltige Reste von Schilddrüsenalveolen nachweisbar sind. Die meisten dieser Alveolen sind zu bandartigen schmalen Zellsträngen komprimiert. Von dieser kapselartigen Umhüllung, die gegenüber dem eigentlichen Tumorgewebe nicht scharf begrenzt ist und in die stellenweise Tumorzellstränge infiltrierend eindringen, ziehen unregelmäßig angeordnete und unterschiedlich breite Bindegewebsstränge in das Tumorgewebe hinein. Sie bilden zunächst ein grobes unregelmäßiges Maschenwerk. Innerhalb dieser Stränge kommt es sowohl zur Hyalinisierung des Bindegewebes, als auch stellenweise zur metaplastischen Verknorpelung und Verknocherung sowie Verkalkung. In manchen Strängen finden sich auch hämorrhagisch nekrotische Herde sowie Makrophagen mit Eisenspeicherung bzw. zellfreie Ablagerungen eisenfreien Blutpigments. Das grobe trabekelartige bindegewebige Maschenwerk ist durch feiner werdende Faserzüge, die wiederum in der Regel Blutgefäße enthalten, weiter aufgeteilt (Abb. 1, Abb. 2). Die feinsten Maschen enthalten in ihrer Wand eine Kapillare und wenige Bindegewebszellen bzw. kollagene Faserbündel. Die Maschengröße ist sehr unterschiedlich. Die in dem Maschenwerk eingelagerten Tumorzellen bilden nur an einzelnen Stellen dichte solide Zellverbände (Abb. 3). Zumeist sind sie in dem Fasernetzwerk nur locker eingelagert (Abb. 1). Zusammenlagerung der Zellen zu follikelartigen Strukturen wird nur sehr selten angetroffen. Die Tumorzellen selbst sind von sehr unterschiedlicher Größe, vorwiegend polygonal, aber auch rund bis oval. Die meisten Zellen haben einen scharf begrenzten Plasmaleib. Zum Teil scheinen sie kleine Ausläufer zu besitzen, so daß syncytienähnliche Zellverbände auftreten. Das Zytoplasma färbt sich meist deutlich mit Eosin an und ist nicht völlig homogen sondern eher feingranulär beschaffen. Einzelne Zellen enthalten scharf begrenzte, größere, optisch leere Vakuolen. Die meisten Tumorzellen haben relativ kleine, hyperchromatische, rundliche Kerne von ziemlich regelmäßiger Größe. Sie liegen vielfach exzentrisch, so daß die Zellen Plasmazellen ähneln (Abb. 3). Häufiger können 2- oder auch 3-kernige Zellen dieses Typs angetroffen werden (Abb. 3). Daneben treten Tumorzellen auf, bei denen die Kern-Plasmarelation mehr zu Gunsten der Kerne verschoben ist. Diese Zellen enthalten größere, rundliche oder ovale Kerne, die chromatinarm sind und einen deutlichen Nukleolus ent-

halten. Mitosen sind sehr selten. Zwischen den Tumorzellen finden sich stellenweise Psammomkörperchen. Die blutigen Nekrosen, die sich in den bindegewebigen Septen finden, treten auch im Tumorgewebe selbst auf, so daß z.T. umfangreiche Gebiete der Geschwulst zerstört sind. Die Menge des im Tumor nachweisbaren Amyloids ist gering (Abb. 4, Abb. 5). Die Ablagerungen finden sich vorwiegend entlang der dünnen und feinsten bindegewebigen Septen in Form von Kügelchen, länglichen Streifen und bizarren Ausfällungen. Die Tumorzellen sind nicht argentaaffin. Fast alle Tumorzellen weisen jedoch sehr feine argyrophile Granula im Zytoplasma auf (Abb. 9). Die Dichte der Granulierung ist unterschiedlich. Dichter granulierten Zellen sind meist in kleinen Gruppen oder auch einzeln zwischen weniger dicht granulierten Zellen gelegen. Die Epithelien der komprimierten Follikel in der Tumorkapsel erscheinen nicht granuliert.

Fall 8: Tgb.Nr. 1922/69 (München), 10-jähriger Bestardrude.

Anamnese: Das Tier wurde der Medizinischen Tierklinik der Universität München wegen tags zuvor aufgetretener epileptiformer Anfälle vorgestellt. Klinisch bestand der Verdacht auf eine Kardiopathie. Der Hund starb, ehe weitere klinische Untersuchungen vorgenommen wurden.

Pathologisch-anatomische Diagnosen: Etwa enteneigroßer knotiger, speckiger Tumor in der rechten Schilddrüse, mehrere, etwa kirschgroße, derbe, teils harte Tumorknoten in der linken Schilddrüse; multiple, bis zu hühnereigroße, derbe, weiß-speckige Tumormetastasen in der Lunge; etwa erbsengroße speckige Tumormetastase am kaudalen Pol der rechten Niere; Infarktschrumpfnieren; Mitralfibrose; teils cat. teils haem. Gastro-Enteritis; multiple Lymphome in der Milz; Fettleber.

Histologische Befunde:

Linker Schilddrüsentumor: Der Tumor ist sehr stromareich, das Wachstum der epithelialen Zellverbände erfolgt vorwiegend in Form solider Stränge. Das Stroma wird von breiten, z.T. hyalinisierten Bindegewebsbalken gebildet, zwischen denen sich ein gröberes und schließlich feiner werdendes Netzwerk von kollagenen Faserzügen ausbreitet. Die Maschen dieses Netzes werden stellenweise so fein, daß sogar einzelne Tumorzellen von ihnen umspinnen werden. An manchen Stellen hat man den Eindruck, daß die Tumorzellen von dem reichlich vorhandenen Stroma erdrückt werden. Die Tumorzellstränge enthalten z.T. dicht, z.T. locker gelagerte Geschwulstzellen. Ganz versinzelt lagern sich die

Zellen zu follikelartigen Strukturen, ohne daß es jedoch zu einer Kolloidbildung kommt. Stellenweise finden sich im Tumorgewebe in der Nachbarschaft größerer Septen einzelne oder kleine Gruppen von präexistenten kolloidhaltigen Schilddrüsenalveolen mit flachen regelmäßigen Epithelzellen. Das Cytoplasma der Tumorzellen ist in größeren Tumorbezirken wasserklar und nicht immer deutlich abgrenzbar. Andere Zellen zeigen deutlichere Plasmabegrenzung und schwache Anfärbbarkeit mit Eosin. Die Kerne der Tumorzellen sind z.T. relativ klein, rundlich und chromatinreich, z.T. aber auch etwas größer, ovoid und chromatinärmer. Übergangsstufen zwischen diesen Kernformen sind häufig. Mehrkernige Zellen und Mitosen sind selten anzutreffen. Regressive Veränderungen in Form blutiger Nekrosen des Tumorgewebes sind nur ganz vereinzelt nachweisbar. In einer größeren, der Kapsel eng anliegenden Vene, ist das Lumen nahezu völlig vom Tumorgewebe verlegt. Die Färbungen auf Amyloid verliefen negativ. Ein sicherer Nachweis von argyrophilen und argentaaffinen Zellen ist nicht zu erbringen.

Schilddrüsentumor rechts: Auch dieser Tumor enthält reichlich Stroma. Im Vergleich zum linken Schilddrüsentumor ist es unregelmäßiger angeordnet. Die breiten relativ scharf umschriebenen Septen sind seltener vertreten, dafür ist das feinere Maschenwerk stärker ausgebildet, in sich breiter und unregelmäßig. Die Stränge erscheinen häufig homogen verquollen und färben sich abschnittsweise unterschiedlich stark mit Eosin an. In einigen Bezirken finden sich einzeln liegende Tumorzellen, die von nahezu homogenen mit Eosin rötlich gefärbten Bändern umgeben sind. Eine Faserstruktur im Stroma ist hier nur noch angedeutet. Dieser Tumor erscheint stärker vaskulinisiert als der der linken Schilddrüse. In den breiteren Stromasepten ist stellenweise eine Kalkeinlagerung anzutreffen. Die Tumorzellen sind in überwiegend soliden Strängen angeordnet, jedoch ist die Lagerung der Zellen im Strang z.T. sehr locker und die Strangbreite unterschiedlich. Sie besteht im Extremfall aus einer Zellbreite. Das Cytoplasma der Tumorzellen ist teils scharf, teils unscharf begrenzt und im Vergleich zum Tumor der Gegenseite stärker mit Eosin gefärbt. Die Mehrzahl der Kerne ist klein, rundlich, chromatinreich und vielfach exzentrisch gelegen. Damit ist auch in diesem Fall eine Ähnlichkeit der Zellen mit Plasmazellen gegeben. Mehrkernige Zellen und Mitosen sind selten.

Stellenweise sind kleine blutige Nekrosen zu erkennen, herdförmig findet sich auch eine Hämosiderinspeicherung in Makrophagen.

Amyloid ist in größerer Menge als im Fall A nachweisbar. Seine Lagebeziehung zu den Tumorzellen ist deutlich. In den breiteren Stromasepten ist es sehr selten anzutreffen, in der Regel findet es sich in den homogen verquollenen feinfibrillären tumorzellnahen Stromarealen. Das Amyloid ist in Form unscharf begrenzter kleiner Kugeln oder länglicher sowie bizarrer Gebilde abgelagert (Abb. 6, Abb. 7). Soweit lichtmikroskopisch eine Beurteilung der Lage des Amyloids möglich ist, so scheint es, daß es lediglich im Stroma auftritt. Ein sicherer Nachweis von Amyloid im Cytoplasma von Tumorzellen war nicht möglich. Man hat allerdings an einigen Stellen den Eindruck, daß Amyloid, unabhängig vom Stroma, auch zwischen den Tumorzellen gelegen ist. Einige Tumorzellen sind als argentaffine Zellen anzusprechen. Sie sind unregelmäßig über den Schnitt verteilt, liegen z.T. einzeln, z.T. in kleinen Gruppen. Die Zellen selber sind polygonal, die Anzahl der Granula schwankt erheblich. Einzelne Zellen oder kleine Zellgruppen zeigen undeutliche argyrophile Granulation im Zytoplasma.

Metastasen in Lunge und Niere:

Von den Schilddrüsentumoren unterscheiden sich die Metastasen zunächst dadurch, daß ihr Stromaanteil deutlich geringer ist. Es sind vorwiegend dünne bindegewebige Septen, die das Stützgerüst der Metastasen in rundliche oder längliche unterschiedlich große Maschenräume aufgliedern. In den Maschen liegen die Krebszellen in Form mehr oder weniger dichter solider Zellansammlungen. Die Zellen selbst sind vielschichtig, meist polygonal, vereinzelt auch spindelförmig, mit meist deutlich begrenztem Plasmaleib, das Cytoplasma ist stärker oder schwächer mit Eosin angefärbt. Die Kerne sind mittelgradig chromatinreich, vorwiegend rundlich und leicht exzentrisch gelegen. Im Plasma einiger Tumorzellen treten Vakuolen auf, vereinzelt finden sich mehrkernige Zellen. Mitosen sind häufig erkennbar. Stellenweise finden sich Tumorzellgruppen mit regressiven Veränderungen. In den Metastasen ist kein Amyloid nachweisbar, desgleichen nicht in den Glomerula der Niere. Sicher argentaffine oder argyrophile Zellen können nicht beobachtet werden.

Darüberhinaus wurden 27 Schilddrüsentumoren, vorwiegend mit solidem Wachstum, die kein Amyloid enthielten, auf das Vorkommen von argyrophilen und argentaaffinen Zellen untersucht. Es ergab sich das nachstehend aufgeführte Ergebnis:

In nahezu allen Fällen finden sich ganz vereinzelt argyrophile Zellen. Geschlossene Tumorzellgruppen, die argyrophile Granula aufweisen, treten jedoch nicht auf. Häufig hat man den Eindruck, daß es sich bei den versilberbaren Zellen um Tumorzellen handelte, die im Absterben begriffen sind. Die Silberkörnchen scheinen bei einer Reihe dieser Zellen vorwiegend der Kern- oder Zellmembran anzuliegen.

Argentaaffine Zellen in einer Anzahl, wie sie im Fall B in amyloidhaltigen Tumoren nachgewiesen werden konnten, werden bei den 27 Kontrollfällen nicht gesehen, einzelne argentaaffine Zellen werden in nahezu allen Fällen gefunden und zwar sowohl in den Tumorzellsträngen als auch im Stroma.

3. DISKUSSION

Wie im Kapitel Schrifttum ausgeführt wurde, wird beim Menschen seit wenigen Jahren die Abgrenzung eines weiteren Typs der Schilddrüsenkarzinome allgemein anerkannt. Es handelt sich um das medulläre Karzinom, das in die großen Klassifikationen der Schilddrüsentumoren beim Menschen aufgenommen worden ist. Als wesentliche Kriterien dieses Tumortypes sind eine bessere Prognose als beim anaplastischen Karzinom (trotz ähnlicher Wuchsform), das Vorkommen von Amyloid im Stroma und relativ häufige Lymphknotenmetastasen anzuführen. Die medullären Karzinome werden von den C-Zellen der Schilddrüse abgeleitet. Außer der Produktion von Thyreokalzitronin wurde auch eine Bildung von Serotonin und anderen Polypeptiden festgestellt. Über das Vorkommen gleichartiger Blastome beim Tier äußerte sich erstmalig WILLIAMS (1966) ohne allerdings dafür, nach meiner Meinung, einen eindeutigen Beweis geführt zu haben. Dies gilt besonders für seine Befunderhebungen an Ratten. Allein auf Grund einer soliden Wuchsform der Tumorzellverbände und einer Ähnlichkeit der Tumorzellen mit den parafollikulären Zellen der Schilddrüse (C-Zellen), das heißt einer feinen Plasmagrannulierung bei einfachen Färbungen, ist eine derartige Schlußfolgerung nach meiner Ansicht zu weitgehend.

In eigenen Untersuchungen an einem umfangreichen Material von 309 Schilddrüsenblastomen des Hundes wurde der Frage nachgegangen, ob es bei dieser Tierart ebenfalls berechtigt ist, einen besonderen Karzinomtyp, d.h. das medulläre Karzinom von den übrigen bisher bekannten abzugrenzen. Die Erfahrung beim Hund zeigt, daß der größte Teil der malignen epithelialen Schilddrüseneschwülste in Form solider Stränge wächst und damit von der Wuchsform her morphologisch gewisse Ähnlichkeiten mit den medullären Karzinomen des Menschen aufweist. Neben der wenig beweiskräftigen Wuchsform der Zellverbände müssen daher die weiteren Kriterien, die für das medulläre Karzinom gelten, in die Betrachtungen einbezogen werden. Von den fünf Fällen beim Hund z.B., die WILLIAMS (1966) als medulläre Karzinome angesprochen hat, erfüllt lediglich einer ein zusätzliches Kriterium. In diesem Tumor konnten bei zahlreichen Zellen argyrophile Granula im Zytoplasma nachgewiesen werden. Damit dürfte die Herkunft des Tumors von C-Zellen wahrscheinlich sein.

Aus dem Schrifttum über die medullären Karzinome beim Menschen kann man entnehmen, daß dem Amyloidnachweis im Tumorgewebe eine besondere Bedeutung für die Diagnosestellung beizumessen ist. Dies geht besonders daraus hervor, daß in der auf Initiative der WHO erstellten vorläufigen Klassifikation der Schilddrüsentumoren beim Menschen dieser maligne Tumor als "medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma" bezeichnet wird (WALTHARD, 1968). Bei den eigenen Untersuchungen am Tier wurde daher dem Auftreten von Amyloid besondere Beachtung geschenkt. Über das Vorkommen von Amyloid in der Schilddrüse bei Tieren finden sich im Schrifttum folgende Angaben. Im Rahmen einer allgemeinen Amyloidose kann nach GROTH (1968) auch das Interstitium durch Einlagerung eines mit Kongorot reagierenden Materials verbreitert werden. Bei der Besprechung der möglichen regressiven Veränderungen in Schilddrüsenkarzinomen wird vom gleichen Autor neben anderem auch das Auftreten von Amyloid erwähnt. In den Fällen von sogenanntem medullärem Karzinom beim Hund von WILLIAMS (1966) wird ausdrücklich angegeben, daß kein Amyloid aufgefunden wurde. In sogenannten medullären Karzinomen der Ratte gelang der Nachweis in seltenen Fällen (LINDSAY u. Mitarb., 1968). Auch beim Bullen wurde ein Fall bekannt, in dem die Untersucher angeben, Amyloid gefunden zu haben (WILKIE und KROOK, 1970). Methodisch wurde das Amyloid mit Kongorot und/oder fluoreszenzmikroskopisch nach Anfärben mit Thioflavin nachgewiesen.

Bei der gezielten Suche nach Amyloid in den ausgewählten, vorwiegend solide wachsenden Karzinomen des eigenen Untersuchungsmaterials wurde zunächst die wässrige Kongorotfärbung angewandt. Sie führte jedoch zu Fehlresultaten, wie der Vergleich mit den Ergebnissen bei den anderen Nachweismethoden, einschließlich elektronenoptischer Untersuchung, ergab. In einigen Tumoren mit stark hyalinisierten Stromabezirken blieb bei wässriger Kongorotfärbung der Farbstoff - auch nach der Differenzierung - wie an Amyloid gebunden. Als Ursache hierfür muß die Umwandlung des Kollagens bei der Hyalinisierung (Aufsplitterung der Kollagenfasern in ihre Elementarfibrillen) diskutiert werden. Die Elementarfibrillen können annähernd gleiche Größe wie Amyloidfibrillen haben und bilden daher anscheinend ähnlich feste Bindungen mit wässrigem Kongorot (HÄNICHEN u. DEUTSCHLÄNDER, 1971).

Auf die Fehlergebnisse, die mit wässriger Kongorotfärbung erzielt werden können, haben besonders BENEKE u.Mitarb. (1970) vor kurzem hingewiesen. Nach ihren Angaben kommt nur der alkoholischen Kongorotlösung (PUCHTLER u.Mitarb., 1962) für den färberischen Amyloidnachweis weitgehende Spezifität zu.

Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten verblieben im eigenen Material zwei Tumorfälle, in denen der Amyloidnachweis mit alkoholischer Kongorotfärbung gelang.

In denselben Fällen verlief der Nachweis mit Thioflavin S positiv. Auch elektronenmikroskopisch zeigten sie in den als Amyloid angesprochenen Arealen die für diese Substanz typischen fibrillären Strukturen. Die Untersuchungen erfolgten an umgebettetem Material, das ursprünglich formalinfixiert und in Paraffin eingebettet war (HÄNICHEN und DEUTSCHLÄNDER, 1971).

Im Fall A handelt es sich um einen einseitig auftretenden amyloidhaltigen Schilddrüsentumor. Im Fall B waren beide Schilddrüsen tumorerkrankt, jedoch nur eine enthielt Amyloidablagerungen. Außer diesem Unterschied zeigten die beiden Tumoren im Falle B auch andere histomorphologische Abweichungen voneinander. Dagegen waren sich die beiden amyloidhaltigen Tumoren der Fälle A und B hinsichtlich der plazmazellartigen Gestalt der Tumorzellen sehr ähnlich. Fall A wies keine Metastasierung auf, im Falle B wurden sie in Lunge und Niere angetroffen. Die Metastasen enthielten kein Amyloid. In Zellbild und Wuchsform entsprachen sie dem amyloidfreien Tumor. Die soeben geschilderten Befunde lassen uns annehmen, daß im Falle B zwei unterschiedliche Tumoren gleichzeitig bestanden haben. Einmal ein amyloidhaltiges medulläres Karzinom, das dem im Falle A weitgehend gleicht, und nicht metastasiert hat, und zum anderen ein solides anaplastisches Karzinom mit hämatogener Fernmetastasierung. Es muß allerdings einschränkend angeführt werden, daß die Metastasen menschlicher medullärer Karzinome nicht immer Amyloid enthalten und daß das bilaterale Auftreten dieses Tumortypes häufig ist (BLOCK u.Mitarb., 1968). Auch haben wir im Schrifttum keinen Hinweis finden können, daß zwei Schilddrüsenkarzinome verschiedenen Types beim selben Patienten auftreten können.

Zur Frage des Ortes der Amyloidbildung im Tumorgewebe lassen die eigenen Untersuchungen keine sicheren Rückschlüsse zu. Der innige Kontakt jedoch, der stellenweise zwischen Tumorzellen und Amyloidablagerungen besteht, läßt es möglich erscheinen, daß die Geschwulst-

zellen Bildungsort des Amyloids sind. Diese Ansicht wird aufgrund elektronenmikroskopischer Befunde z.B. von MEYER (1968) HUANG und McLEISH (1968) vertreten.

Ein weiteres Kriterium, das im Zusammenhang mit den menschlichen medullären Karzinomen diskutiert wird, ist die argyrophile Granulierung von Tumorzellen. Bei den beiden eigenen Fällen gelang es, nur im Fall A bei einer größeren Anzahl von Tumorzellen und Tumorzellgruppen argyrophile Granula im Zytoplasma sicher darzustellen. Der amyloidhaltige Tumor des Falles B wies lediglich eine undeutliche argyrophile Granulierung einzelner Zellen auf.

Zur Kontrolle wurden 27 solide Schilddrüsentumoren von Hunden, die kein Amyloid enthielten, zunächst auf das Vorkommen argyrophiler Zellen untersucht. Es zeigte sich, daß derartige Zellen vereinzelt auftraten. Es war allerdings nicht immer sicher zu entscheiden, ob es sich um echt granulierten Zellen handelte, oder um Silberniederschläge an Membranen als Artefakt.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß beim Hund in einem amyloidhaltigen Tumor offenbar nicht immer argyrophile Zellen in größerer Zahl auftreten müssen. Hierfür können verschiedene Ursachen diskutiert werden.

Zunächst muß der Funktionszustand der Zellen in Betracht gezogen werden, der für den reichlichen oder geringen Granulagehalt entscheidend ist (MEYER und ABDEL-BARI, 1968). Auch die Zeitdauer bis zur Fixation und deren Art sind zweifellos von Wichtigkeit (SOLCIA u. Mitarb., 1970).

Im eigenen Fall B konnte die Fixierung des Schilddrüsentumors erst 48 Stunden (im Fall A nach 24 Std.) nach dem Tode vorgenommen werden und zwar in Formalin. Als weit besser geeignetes Fixierungsmittel wird Glutaraldehyd angegeben. In eigenen Versuchen an normalen Hundeschilddrüsen konnte dies bestätigt werden. Die Zeiten für die Versilberung der C-Zellen betrugen nur wenige Stunden, statt 24 - 72 Stunden nach Formolfixierung (Abb. 8).

Auch beim Menschen wurden bei medullären Karzinomen bei Versilberungen unterschiedlichster Methoden, die zum Nachweis von C-Zellen angewendet werden, mehr oder weniger häufig granulierten Tumorzellen beobachtet.

Ein Fall mit sehr deutlich und stark granulierten Zellen wie ihn SOLCIA u.Mitarb. (1970) beschreiben, scheint auch beim Menschen nicht häufig vorzukommen. Der Träger dieses Tumors wies im übrigen eine hyperkalzämische Tetanie auf. Auch SOLCIA u.Mitarb. (1970) erwähnen, daß Tumoren mit sehr unterschiedlichem Granulagehalt auftreten können. Bei ihren Fällen, in denen keine Granula gefunden werden konnten, lassen sie es offen, ob es sich um Granula-freie C-Zellentumoren oder um Geschwülste anderer Genese handelt.

Aus dem soeben Erörterten kann man im Hinblick auf die eigenen Fälle entnehmen, daß es mit einiger Wahrscheinlichkeit auch beim Hund Schilddrüsenpontantumoren gibt, die den medullären Karzinomen des Menschen weitgehend gleichen. Zumindest trifft dies für das Vorkommen von Amyloid und den gleichzeitigen Nachweis einer unterschiedlich großen Zahl von argyrophilen Zellen im Tumorgewebe zu. Zur endgültigen Abklärung der Histogenese müßten allerdings noch biochemische bzw. histochemische Methoden und die Immunofluoreszenz herangezogen werden. Offen bleibt vorerst auch noch die Frage, ob es amyloidfreie Tumoren der Schilddrüse gibt, die sich von den C-Zellen herleiten lassen. Einzelne argyrophile Tumorzellen fanden sich z.B. in mehreren Kontrollfällen (amyloidfreie solide Tumoren) des eigenen Materials. Es muß in diesem Zusammenhang auch noch einmal auf die Fälle von WILLIAMS (1966) beim Hund hingewiesen werden. Im übrigen wird auch das Vorkommen amyloidfreier medullärer Karzinome beim Menschen diskutiert.

Auch auf den Nachweis von C-Zellen mit Hilfe von Silberimprägnationen muß kurz eingegangen werden. Die besten Ergebnisse wurden bei den vorliegenden Untersuchungen mit der im Kapitel "Methode" angegebenen Verfahrungsweise nach GRIMELIUS erzielt. Da diese Versilberung jedoch keine länger haltbare Imprägnation aufweist, wurden die Präparate zusätzlich mit einer Vergoldung nach ROMEIS (§ 1565) haltbar gemacht. Nach der Vergoldung sind argyrophile Zellen besser gegen ihren Hintergrund kontrastiert. In Abweichung von der Originalmethode von GRIMELIUS wurde zusätzlich zur Aufhellung eine Behandlung der dehydrierten Schnitte mit Terpeneöl vorgenommen (nach ROMEIS § 838).

Die Zellen im Tumorgewebe, die sich mit angegebenen Silberimprägnation darstellen ließen, unterschieden sich von den C-Zellen normaler Schilddrüsen in einigen Punkten. Im allgemeinen waren die Granula schlechter darstellbar und geringer an Zahl. Die in verschiedenen Schilddrüsentumoren des eigenen Untersuchungsmaterials beobachteten Granulabildungen an Zytoplasma und Kernmembranen von Tumorzellen werden als Kunstprodukt angesehen. Sie treten offenbar besonders in absterbenden Tumorzellen auf und erschweren ein sicheres Ansprechen von "Tumor-C-Zellen" nicht unerheblich.

Ein weiterer Punkt, der der Besprechung bedarf, ist das Vorkommen von argentaffinen Zellen in medullären Karzinomen. Sie wurden beim Menschen von KOZLOWSKI u.Mitarb. (1969) beschrieben. Sie werden als Produzenten der monoaminergischen Substanzen (wie Serotonin) angesehen.

Im eigenen Fall B (Tumor mit amyloidhaltigem Stroma) wurden derartige Zellen in Gruppen oder einzeln liegend nachgewiesen. In dem nicht amyloidhaltigen Tumor der anderen Schilddrüse bei dem gleichen Tier und in den Metastasen waren derartige Zellen nicht mit Sicherheit festzustellen. Ob es sich bei den argentaffinen Zellen des eigenen Falles tatsächlich um Zellen handelt, die monoaminergische Substanzen bilden, kann nicht entschieden werden, da infolge der Formalinfixierung eine Überprüfung hinsichtlich Chromaffinität der Zellen nicht mehr möglich war.

Ein Vergleich zwischen den klinischen Befunden bei Menschen mit medullären Schilddrüsenkarzinomen und den uns bekannten spärlichen klinischen Daten bei den beiden Hunden ist wenig ergiebig und rein hypothetisch.

Anhaltspunkte für eine erhöhte Calzitoninausschüttung fanden sich nicht. Auch beim Menschen scheint sie selten zu sein, ihr Vorkommen wird jedoch beschrieben (SOLCIA u.Mitarb. 1970). Wie die Sektionsbefunde der eigenen Fälle zeigten, waren lediglich die Schilddrüsen primär tumorös verändert.

Der einzige Hinweis auf eine mögliche endokrine Aktivität könnte im Fall B in der Enteritis gesehen werden. Diarrhöen, die durch die Wirkung monoaminergischer Substanzen bedingt sein sollen (produziert von den argentaffinen, chromaffinen Zellen), sind für menschliche

Patienten mit medullären Karzinomen nach WILLIAMS u.Mitarb. 1968, AMOUREUX u.Mitarb. 1969, MULLER, 1969, SOLCIA u.Mitarb., 1970 typisch. Gemeinsames Auftreten von medullärem Karzinom und z.B. Phäochromozytom, wie es beim Menschen nicht selten familiär gehäuft beobachtet wird (siehe Seite 6), konnte nicht festgestellt werden.

Erst dann, wenn man eine größere Zahl medullärer Schilddrüsenkarzinome beim Hund übersieht, wird man Aufschlüsse darüber gewinnen können, ob derartige Syndrome auch bei dieser Tierart auftreten. Allein an Hand von 2 Fällen ist eine derartige Aussage nicht möglich. Die Mitteilung von WILKIE und KROOK (1970) über das gemeinsame Vorkommen eines amyloidhaltigen Schilddrüsentumors mit einem Phäochromozytom bei einem Bullen deutet darauf hin, daß es beim Rind ein derartiges Zusammentreffen gibt.

Abschließend muß noch einmal herausgestellt werden, daß es bei kritischer Würdigung aller soeben geschilderten und diskutierten Befunde und Beobachtungen berechtigt erscheint, eine besondere Gruppe von Schilddrüsentumoren beim Hund abzugrenzen. Im Interesse der vergleichenden Onkologie wird vorgeschlagen, die neuere Bezeichnung dieser Tumorgruppe, die in der Humanmedizin Verwendung findet, zu übernehmen. Danach wäre dieser Geschwulsttyp als "medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma" zu bezeichnen.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob beim Hund Schilddrüsenblastome vorkommen, die dem medullären Karzinom der Schilddrüse beim Menschen entsprechen. Zunächst wurde das Schrifttum über das menschliche medulläre Karzinom, die C-Zellen bei Mensch und Tier und dem medullären Karzinom ähnliche Schilddrüsentumoren bei Tieren besprochen.

Die eigenen Untersuchungen erfolgten an einem Material von 309 Schilddrüsentumoren beim Hund. Dabei konnten folgende Ergebnisse erzielt werden:

1. Die Mehrzahl der Schilddrüsenkarzinome des Hundes zeigt eine solide Wuchsform.
2. Zwei der untersuchten Tumoren beim Hund enthalten Amyloid im Stroma. Das Amyloid wurde durch die alkoholische Kongorotfärbung und fluoreszenzmikroskopisch nach Anfärbung mit Thioflavin-S dargestellt. Beide amyloidhaltigen Karzinome waren unilateral, in einem Fall lag gleichzeitig ein solides anaplastisches Karzinom der anderen Schilddrüse mit Lungen- und Nierenmetastasen vor.
3. Die amyloidhaltigen Tumoren zeigen eine lockere solide Wuchsform. Die Tumorzellen sind überwiegend plasmazellähnlich und enthalten in einem Fall feine, unterschiedlich dicht gelagerte, argyrophile Granula im Zytoplasma ähnlich wie die C-Zellen der Schilddrüse. Im zweiten Fall sind nur einzelne Zellen undeutlich granuliert, jedoch enthält das Tumorgewebe argentaffine Zellen und Zellgruppen.

Die besten Ergebnisse zur Darstellung der C-Zellen - auch für die normalen C-Zellen beim Hund - wurden mit der Versilberungstechnik nach GRIMELIUS erzielt.

4. Sichere Hinweise auf eine endokrine Aktivität oder das Vorliegen eines der vom Menschen bekannten möglichen Syndrome bei medullären Karzinomen fehlten in beiden Fällen.
5. Trotz gewisser Einschränkungen wird gefolgert, daß es berechtigt ist, eine besondere Gruppe von den soliden Schilddrüsenkarzinomen beim Hund abzugrenzen. Diese Geschwülste leiten sich vermutlich von den C-Zellen der Schilddrüse ab. Es wird vorgeschlagen - in Analogie zum Menschen - diesen Geschwulsttyp als "medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma" zu bezeichnen.

SUMMARY

The purpose of this paper is to determine if there are tumours of the thyroid gland in dogs which correspond to the medullary carcinoma of the thyroid gland in man. A literature review on the medullary carcinoma of the thyroid gland in man, the C-cells in man and animals, and tumours in animals which are similar to the medullary carcinoma of the thyroid in man are discussed.

The investigation was carried out on a material made up of 309 tumours of thyroid gland in dogs. The following results were obtained:

1. The majority of the thyroid carcinomas in dogs has a solid pattern of growth.
2. In two cases the examined tumours contain amyloid within their stroma. The existence of amyloid was confirmed by the alcoholic Congo-red stain, and by florescence after staining with Thioflavin-S. Both of the carcinomas with amyloid were unilateral, in one case there was an anaplastic carcinoma of the other lobe of the thyroid gland with metastases in the lung and the kidneys.
3. The tumours containing amyloid have a spongy solid pattern of growth. Most cells are similar to plasma cells. In one case they contain, like the C-cells of the thyroid gland, fine argyrophilic granules which are situated in variable densities within the cytoplasm. In the second case only some cells are indistinctly granulated, nevertheless, the tumour tissue includes argentaffine cells and groups of argentaffin cells. The best results in showing granules in tumour cells and normal thyroid-C-cells were achieved by using the GRI-MELIUS silver-impregnation method.
4. There were neither definite signs of endocrine activity nor the presence of a syndrome well known in man suffering from medullary carcinomas in either one of the cases examined.
5. In spite of certain restrictions it is concluded that the differentiation of a specific group of the solid thyroid carcinomas in dogs is justified. These carcinomas are propably derived from the C-cells of the thyroid gland. Since a condition found in man is analogous, it is suggested to call this type of a tumour "Medullary carcinoma with amyloidous stroma".

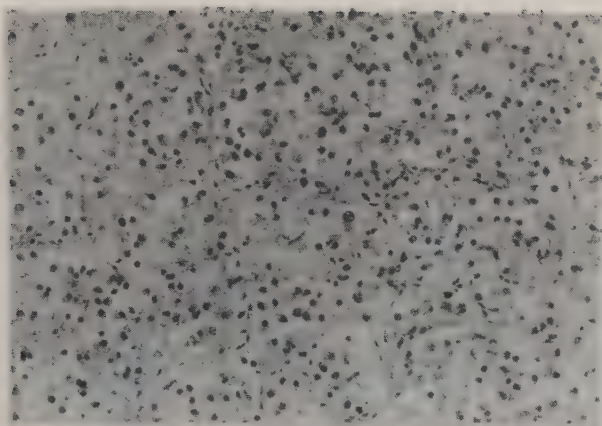


Abb. 1:

Tgb.Nr. 1513/67: Hund-Pudel, weiblich, 12 Jahre
Medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma.
Organoide Wuchsform; solide Tumorzellgruppen plasma-
zellähnlicher Zellen in einem Netz dünner Stromafa-
sern eingelagert.

Haemalaun-Eosin, Okular 10 x, Objektiv 16 x

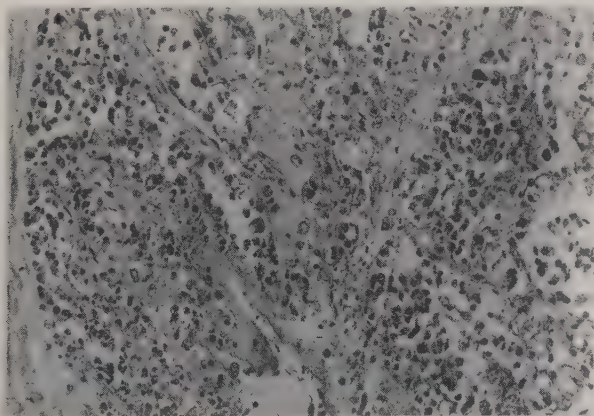


Abb. 2:

Tgb.Nr. 1513/67: Hund-Pudel, weiblich, 12 Jahre
Medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma.
Unregelmäßiges Stroma; lockerer Verband von Tumor-
zellen mit chromatinreichen, vielfach exzentrisch
gelegenen Kernen und deutlichen Plasmazellgrenzen.

Haemalaun-Eosin, Okular 10 x, Objektiv 16 x

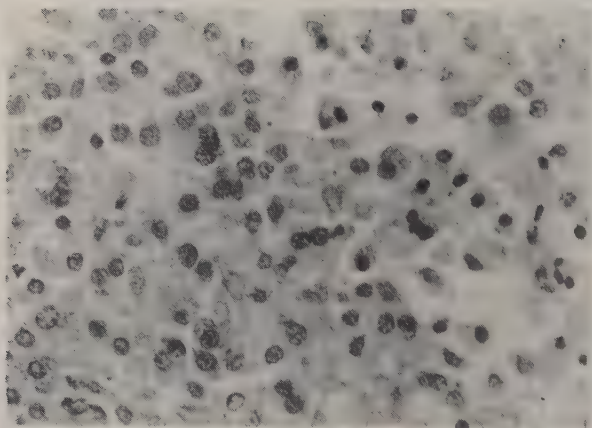


Abb. 3:

Tgb.Nr. 1513/67: Hund-Pudel, weiblich, 12 Jahre

Medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma.

Dichter Zellverband; unterschiedlich chromatinreiche Kerne, z.T. exzentrisch gelegen; deutliche Zellgrenzen, zweikernige Zellen.

Haemalaun-Eosin, Okular 10 x, Objektiv 40 x

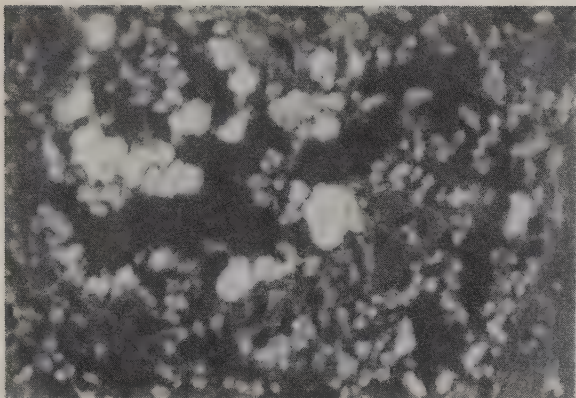


Abb. 7:

Tgb.Nr. 1992/69: Hund-Bastard, männlich, 10 Jahre
Medulläres Karzinom mit amyloidem Stroma
Thioflavin-S, Zeiß-Fluoreszenz-Mikroskop BG 12,
Sperrfilterkombination 53/44,
Okular 12,5 x, Objektiv 25 x

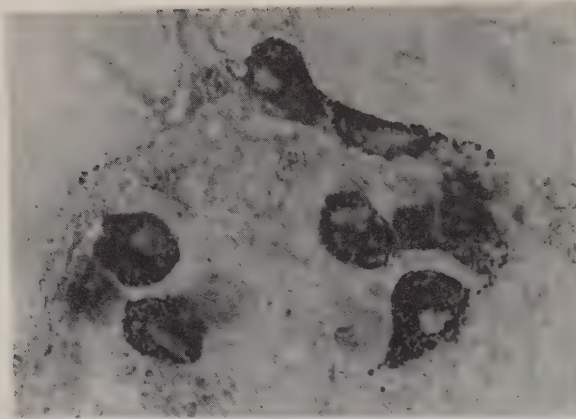


Abb. 8:
Normale C-Zellen mit argyrophilen Granula in der
Schilddrüse eines Hundes
Versilberung nach GRIMELIUS, 72 Std., 60 Grad C
Okular 10 x, Objektiv 100 x

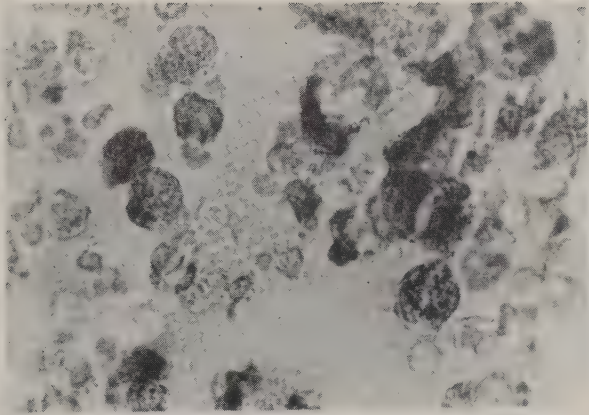


Abb. 9:

Tgb.Nr. 1513/67: Hund-Pudel, weiblich, 12 Jahre
Schilddrüsen-Karzinom mit Amyloid; Granula in den
Tumorzellen

Versilberung nach GRIMELIUS, 72 Std., 60 Grad C
Okular 10 x, Objektiv 100 x

LITERATURVERZEICHNIS

ALBERTINI, v.A.

Histologische Geschulst Diagnostik, Thieme Verlag,
Stuttgart (1955)

AMOUROUX, J., J.J. BERNIER, J.C. RAMBAUD, A.M. DUPUY-COIN und S.R.
KALIFAT

Etude optique et ultrastructurale d'un cas de
carcinome médullaire de la thyroïde.
Z. Krebsforsch. 74, 122-130 (1970)

BABER, E.C.

Contributions to the minute anatomy of the thyroid
gland of the dog.
Philosophic. Trans. Roy. Soc. (London) 166, 557-
568 (1876)

BENEKE, G., A.-D. RAKOW, L. RAKOW und W. SCHMITT

Nachweis von Fibrin und Amyloid mit morphologischen
Methoden in Gewebeschnitten.
Beitr. Path. 141, 404-427 (1970)

BENSLEY, R.R.

The thyroid gland of the opossum. Anat. Rec. 8,
431-440 (1914)

BESKID, M.

Thyroid hyalin carcinoma. A histochemical study.
Folia Histochem. Cytochem. 2, 261-267 (1964)

BESKID, M., Z. LEWICKI und A. RÓSCISZEWSKA

C-cells of the normal human thyroid.
Pol. Med. J. 8, 1151-1157 (1969)

BESKID, M., Z. LEWICKI und A. RÓSCISZEWSKA

The C-cells in human nodular adenomatous goiter.
Pol. Med. J. 9, 855-859 (1970)

BESKID, M. und R. LORENC

Fluogenic amines in the C-cells thyroid tumours
of man.
Acta histochem, 38, 74-81 (1970)

BESKID, M., R. LORENC und A. ROSCISZEWSKA

C-cell thyroid adenoma in man. J. Path. 103, 1-4 (1971)

BLOCK, M.A., R.C. HORN, J.M. MILLER, J.L. BARRETT und B.E. BRUSH

Familial medullary carcinoma of the thyroid.

Ann. Surg. 166, 403-412 (1967)

BLOCK, M.A., J.M. MILLER und R.C. HORN

Medullary carcinoma of the thyroid. Surgical implications.

Arch. Surg. 96, 521-526 (1968)

BRANDENBURG, W.

Metastasierender Amyloidkropf.

Zbl. allg. Path. 91, 422-428 (1954)

BRAUNSTEIN, H., C.L. STEPHENS und R.L. GIBSON

Secretory granules in medullary carcinoma of the thyroid. Electron microscopic demonstration.

Arch. Path. 85, 306-313 (1968)

BRODEY, R.S. und D.F. KELLY

Thyroid neoplasms in the dog. A clinicopathologic study of fifty-seven cases.

Cancer 22, 406-416 (1968)

BUSSOLATI, G. und A.G.E. PEARSE

Immunofluorescent localisation of calcitonin in the ¹²⁵I-cells of pig and dog thyroid.

J. Endocrin. 37, 205-209 (1967)

BUSSOLATI, G., G.V. FOSTER, M.B. CLARK und A.G.E. PEARSE

Immunofluorescent localisation of calcitonin in medullary (C-cell) thyroid carcinoma, using antibody to the pure porcine hormone.

Virch. Arch. B, Zellpath. 2, 234-238 (1969)

CASPER, J., M. BEN-BASSAT und E. SHANON

Solid carcinoma with amyloid of the thyroid gland. A clinicopathologic entity. Review of ten cases.

Arch. Surg. 97, 774-779 (1968)

COPP, D.H., E.C. CAMERON, B.A. CHENEY, A.G.E. DAVIDSON
und K.G. HENZE

Evidence for calcitonin. A new hormone from
the parathyroid that lowers blood calcium.

Endocrinology 70, 638-649 (1962)

CUNLIFFE, W.J., M.M. BLACK, R. HALL, I.D.A. JOHNSTON, P. HUDGSON,
S. SHUSTER, T.V. GUDMUNDSSON, G.F. JOPLIN, E.D. WILLIAMS, N.J.Y.
WOODHOUSE, L. GALANTE und I. McINTYRE

A calcitonin-secreting thyroid carcinoma.
Lancet II, 63-66 (1968)

DAYAN, A.D. und M.A. WOODHOUSE

Amyloid and medullary carcinoma of the thyroid.
Path. Microbiol. 31, 93-96 (1968)

FALCK, B., B. LARSON, C.V. MECKLENBURG, E. ROSENGREN und K. SVENAEUS
On the presence of a second specific cell system
in mammalian thyroid gland.
Acta physiol. Scand. 62, 491-492 (1964)

FALCK, B., O. LJUNGBERG und E. ROSENGREN

On the occurrence of monoamines and related sub-
stances in familial medullary thyroid carcinoma with
pheochromocytoma.
Acta path. microbiol. scand. 74, 1-10 (1968)

FOSTER, G.V., A. BAGHDIAZ, M.A. KUMER, E. SLACK, H.A. SOLIMAN und
I. McINTYRE

Thyroid origin of calcitonin.
Nature 202, 1301-1303 (1964 a)

FOSTER, G.V., I. McINTYRE und A.G.E. PEARSE

Calcitonin production and the mitochondrion-rich
cells of the dog thyroid.
Nature 203, 1029-1030 (1964 b)

FREEMAN, D. und S. LINDSAY

Medullary carcinoma of the thyroid gland: A cli-
nicopathological study of 33 patients.
Arch. Path. 80, 575-582 (1966)

GODWIN, M.C.

Complex IV in the dog with special emphasis on the relation of the ultimobranchial body to inter-follicular cells in the postnatal thyroid gland. Amer. J. Anat. 60, 299-340 (1937)

GORLIN, R.J., H.O. SEDANO, R.A. VICKERS und J. CERVENCA

Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid - a syndrome. Cancer 22, 293-300 (1968)

GRIMELIUS, L.

The argyrophil reaction in islet cells of adult human pancreas studied with a new silver nitrate procedure.

Acta Soc. Med. Upsal. 73, 271-294 (1968)

GROTH, W.

in Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustiere.

Parey Berlin (1968) S. 11 S. 37

HÄNICHEN, T. und N. DEUTSCHLÄNDER

Amyloid in Schilddrüsentumoren beim Hund.

Vortrag, 20. Tagung der Europäischen Arbeitsgemeinschaft für Veterinärpathologen. Nürnberg (1971)

HAZARD, J.B., W.A. HAWK und G. CRILE

Medullary (solid) carcinoma of the thyroid - a clinicopathologic entity.

J. clin. Endocrin. 19, 152-161 (1959)

HUANG, S.-H. und W.A. McLEISH

Pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid.

Cancer 21, 302-311 (1968)

HÜTHLE, K.

Beiträge zur Kenntnis des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 56, 1-44 (1894)

- IBANEZ, M.L., V.W. COLE, W.O. RUSSELL und R.L. CLARK
Solid carcinoma of the thyroid gland. Analysis
of 53 cases.
Cancer 20, 706-723 (1967)
- JUBB, K.V. und K. McENTEE
The relationship of ultimobranchial remnants and
derivatives to tumors of the thyroid gland in
cattle.
Cornell Vet. 49, 41-69 (1959)
- KALINA, M. und A.G.E. PEARSE
Ultrastructural localisation of calcitonin in
C-cells of dog thyroid; an immunocytochemical
study.
Histochemie 26, 1-8 (1971)
- KAUFMANN, E. und M. STAEMMLER
Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie.
De Gruyter & Co. Berlin (1956) S. 1431
- KOZŁOWSKI, H., M. HRABOWSKA und W. HALGAS
Die Lokalisierung des Amyloids im soliden Schild-
drüsenkarzinom.
Arch. Geschwulstforsch. 34, 197-210 (1969)
- KRACHT, J., U. HACHMEISTER, H. KRUSE und P. MATTHAES
C-Zellen in der Schilddrüse des Menschen.
Verhdl. Dtsch. Ges. Path. 52, 485-490 (1968 a)
- KRACHT, J., U. HACHMEISTER, H.-J. BREUSTEDT und M. LENKE
Immunohistological studies on thyrocalcitonin in
C-cells.
Endokrinologie 52, 395-401 (1968 b)
- LIETZ, H. und H. ZIPPEL
Cytochemische Untersuchungen zur vergleichenden
Morphologie der C-Zellen in der Schilddrüse.
Z. Zellforsch. 102, 85-98 (1969)
- LIETZ, H. und K. DONATH
Zur Ultrastruktur und Entstehung des Amyloides im
medullären Schilddrüsenkarzinom.
Virch. Arch. A, Path. Anat. 350, 261-274 (1970)

LINDSAY, S., C.W. NICHOLS und I.L. CHAIKOFF

Naturally occurring thyroid carcinoma in the rat.
Similarities to human medullary carcinoma.
Arch. Path. 86, 353-364 (1968)

LINDSAY, S. und C.W. NICHOLS

Medullary thyroid carcinoma and parathyroid hyperplasia in rats.
Arch. Path. 88, 402-406 (1969)

LJUNGBERG, O., E. CEDERQUIST und W.v. STUDNITZ

Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma:
A familial chromaffinomatosis.
Brit. Med. J. 1, 279-281 (1967)

LJUNGBERG, O.

Two cell types in familial medullary thyroid carcinoma. A histochemical study.
Virch. Arch. A, Path. Anat. 349, 312-322 (1970 a)

LJUNGBERG, O.

Cresyl fast violet-a selective stain for human C-cells.
Acta path. microbiol. scand. A 78, 618-620 (1970 b)

LJUNGBERG, O.

Two histochemically different human parafollicular cells. Further studies on a thyroid gland with medullary carcinoma.
Acta path. microbiol. scand. Section a 78, 621-624 (1970 c)

MEISSNER, W.A. und S. WARREN

in: Tumors of the thyroid gland.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. (1969), S. 96 ff.

MEYER, J.S.

Fine structure of two amyloidforming medullary carcinomas of thyroid.
Cancer 21, 406-425 (1968)

MEYER, J.S. und W. ABDEL-SARI

Granules and TCT-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland.
New Engl. J. Med. 278, 523-529 (1968)

- MOERTEL, C.G., O.H.BEAHRS, L.B. WOOLNER und G.M. TYGE
"Malignant carcinoid syndrome" associated with
noncarcinoid tumors.
New Eng. J. Med. 273, 244-248 (1965)
- MULLER, M.
Etude clinique et anatomopathologique de 31 carcinomes médullaires à stroma amyloïde de la thyroïde.
Schweiz. med. Wschr. 99, 433-439 (1969)
- NONIDEZ, J.F.
The origin of the parafollicular cell. A second epithelial component of the thyroid gland of the dog.
Amer. J. Anat. 49, 479-505 (1932 a)
- NONIDEZ, J.F.
Further observations on the parafollicular cells of the mammalian thyroid.
Anat. Rec. 53, 339-353 (1932 a)
- NONIDEZ, J.F.
The 'Parenchymatous' cells of BABER, the 'Proto-plasmareiche Zellen' of HUERTHLE, and the 'Parafollicular' cells of the mammalian thyroid.
Anat. Rec. 56, 131-141 (1933)
- PEARSE, A.G.E.
The cytochemistry of the thyroid C-cells and their relationship to calcitonin.
Proc. Roy. Soc. B. 164, 478-487 (1966)
- PEARSE, A.G.E. und A.F. CARVALHEIRA
Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C-cells.
Nature 214, 929-930 (1967)
- PUCHTLER, H., F. SWEAT und M. LEVINE
On the binding of Congo red by amyloid-
J. Histochem. Cytochem. 10, 355-364 (1962)
- ROMEIS, B.
Mikroskopische Technik
R. Oldenbourg, München - Wien (1968), S. 205, 378-379
- SANDRITTER, W. und K.H. KLEIN
Über argyrophile Zellen in der Schilddrüse.
Frankf. Z. Path. 65, 204-218 (1954)

SANDRITTER, W., E. KUMMER, G. PILLAT und L. RUWE

Zur Histochemie und Funktion der parafollikulären
Zellen in der Schilddrüse.

Klin. Wschr. 34, 871-872 (1956)

SAPIRA, J.D., M. ALTMAN, K. VANDYK und A.P. SHAPIRO

Bilateral adrenal pheochromocytoma and medullary
thyroid carcinoma.

New Engl. J. Med. 273, 140-143 (1965)

SAROSI, G. und R.P. DOE

Familial occurrence of parathyroid adenomas,
pheochromocytoma and medullary carcinoma of the
thyroid with amyloid stroma (Sipple's syndrome).

Ann. intern. Med. 68, 1305-1309 (1968)

SCHIMKE, R.N. und W.H. HARTMANN

Familial amyloid-producing medullary thyroid carci-
noma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity.

Ann. intern. Med. 63, 1027-1039 (1965)

SIPPLE, J.H.

The association of pheochromocytoma with carci-
noma of the thyroid gland.

Amer. J. Med. 31, 163 (1961)

SOLCIA, E., C. CAPELLA, R. SAMPIETRO und G. JASALLO

The distribution of human C-cells and their relation-
ship to osteopetrosis and medullary carcinoma of the
thyroid, in: Calcitonin 1969, Proceedings of the Se-
cond International Symposium. Heinemann, London (1970)
220 ff.

STACHURA, J. und A.G.E. PEARSE

Thyroid C-cells in experimental hyper- and hypo-
magnesaemia.

Virch. Arch. B, Zellpath. 5, 173-186 (1970)

STEINER, H.

Endokrinaktive Tumoren mit Amyloidstroma. Eine mor-
phologische Untersuchung von Insulinomen und einem
Calcitonin produzierenden Tumor.

Virch. Arch. A, Path. Anat. 348, 170-180 (1969)

STOECKEL, M.E. und A. PORTE

Origine embryonnaire et différenciation sécrétoire des cellules à calcitonine (cellules C) dans la thyroïde foetale du rat. Etude au microscope électronique.

Z. Zellforsch. 106, 251-268 (1970)

SZIJJ, I., Z. CSAPO, F.A. LASZLO und K. KOVACS

Medullary cancer of the thyroid gland associated with hypercorticism.

Cancer 24, 167-173 (1969)

TEITELBAUM, S.L., K.E. MOORE und W. SHIEBER

C-cell follicles in the dog thyroid: Demonstration by in vivo perfusion.

Anat. Rec. 168, 69-78 (1970)

TUBIANA, M., G. MILHAUD, G. COUTRIS, J. LACOUR, C. PARMENTIER und B. BOK

Medullary carcinoma and thyrocalcitonin.

Brit. med. J. 4, 87-89 (1968)

WALTHARD, B., in: DOERR, W. und UEHLINGER, E.

Spezielle Pathologische Anatomie.

4. Bd. (1968) S. 416, Springer, Berlin-Heidelberg-New York

VASSAR, P.S. und C.F. CULLING

The significance of amyloid in carcinoma of the thyroid gland.

Amer. J. clin. Path. 36, 244-247 (1961)

WILKIE, B.N. und L. KROOK

Ultimobranchial tumour of the thyroid and pheochromocytoma in the bull.

Path. Vet. 2, 126-134 (1970)

WILLIAMS, C.R. und D.B. BREWER

Medullary carcinoma of the thyroid. Brit. J. Surg. 56, 437-443 (1969)

WILLIAMS, E.D.

A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid
and pheochromocytoma.

J. clin. Path. 18, 288-292 (1965)

WILLIAMS, E.D. und D.J. POLLOCK

Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors.

A syndrome allied to von Recklinghausen's disease.

J. Path. Bact. 91, 71-80 (1966)

WILLIAMS, E.D.

Diarrhoea and thyroid carcinoma.

Proc. Roy. Soc. Med. 59, 602-603 (1966)

WILLIAMS, E.D., C.L. BROWN und I. DONIACH

Pathological and clinical findings in a series of
67 cases of medullary carcinoma of the thyroid.

J. clin. Path. 19, 103-113 (1966)

WILLIAMS, E.D.

Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid.

J. clin. Path. 19, 114-118 (1966)

WILLIAMS, E.D.

Medullary carcinoma of the thyroid.

Symposium on the thyroid gland, 1966

Suppl., J. clin. Path. 20, 395-398 (1967)

WILLIAMS, E.D., A.M. MORALES und R.C. HORN

Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome. A report
of two cases with a review of the common features
of the non-endocrine tumors associated with
Cushing's syndrome.

J. clin. Path. 21, 129-135 (1968)

WILLIAMS, E.D., S.M. KARIM und M. SANDLER

Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of
the thyroid. A possible cause of the associated
diarrhoea.

Lancet I, 22-23 (1968)

WILLIAMS, E.D.

Medullary carcinoma of the thyroid.
in: CALCITONIN 1969, Proceedings of the Second
International Symposium.
Heinemann, London (1970) 483 ff.

WOOLNER, L.B., O.H. BEAHR, B.M. BLACK, W.M. MCCONAHEY und
F.R. KEATING

Classification and prognosis of thyroid carcinoma.
A study of 885 cases observed in a thirty year
period.
Amer. J. Surg. 102, 354-387 (1961).

WILLIAMS, E.D.

A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid
and pheochromocytoma.

J. clin. Path. 18, 288-292 (1965)

WILLIAMS, E.D. und D.J. POLLOCK

Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors.

A syndrome allied to von Recklinghausen's disease.

J. Path. Bact. 91, 71-80 (1966)

WILLIAMS, E.D.

Diarrhoea and thyroid carcinoma.

Proc. Roy. Soc. Med. 59, 602-603 (1966)

WILLIAMS, E.D., C.L. BROWN und I. DONIACH

Pathological and clinical findings in a series of
67 cases of medullary carcinoma of the thyroid.

J. clin. Path. 19, 103-113 (1966)

WILLIAMS, E.D.

Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid.

J. clin. Path. 19, 114-118 (1966)

WILLIAMS, E.D.

Medullary carcinoma of the thyroid.

Symposium on the thyroid gland, 1966

Suppl., J. clin. Path. 20, 395-398 (1967)

WILLIAMS, E.D., A.M. MORALES und R.C. HORN

Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome. A report
of two cases with a review of the common features
of the non-endocrine tumors associated with
Cushing's syndrome.

J. clin. Path. 21, 129-135 (1968)

WILLIAMS, E.D., S.M. KARIM und M. SANDLER

Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of
the thyroid. A possible cause of the associated
diarrhoea.

Lancet I, 22-23 (1968)

WILLIAMS, E.D.

Medullary carcinoma of the thyroid.

in: CALCITONIN 1969, Proceedings of the Second
International Symposium.

Heinemann, London (1970) 483 ff.

WOOLNER, L.B., O.H. BEAHRS, B.M. BLACK, W.M. McDONAHAY und

F.R. KEATING

Classification and prognosis of thyroid carcinoma.

A study of 885 cases observed in a thirty year
period.

Amer. J. Surg. 102, 354-387 (1961).

Herrn Prof. Dr. v. Sandersleben danke ich für die Überlassung des Themas und die gern gewährte, großzügige Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Dr. T. Hänichen danke ich herzlich für jederzeit gern gewährten Rat und seine Unterstützung.

Auch allen wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern des Institutes für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie danke ich für freundlichen Beistand und technische Hilfe.

LEBENS LAUF

Am 20. Juli 1944 wurde ich als zweiter Sohn des Lehrers Hisanori Sumi und seiner Ehefrau Yukie, geb. Nakashima, in Gifu, Japan, geboren.

Im April 1951 trat ich in die Grundschule in Gifu, Japan, ein. Im April 1957 trat ich in die dortige Mittelschule über. Ab April 1960 bis zur Erlangung der Hochschulreife im März 1963 besuchte ich die Senior High School in Gifu. Am 1. April 1963 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Hokkaido-Universität in Sapporo und absolvierte am 15. März 1967 mit der Gakuschi-Würde (Bachelor's Degree). Am 1. April bestand ich das tierärztliche Staatsexamen in Japan.

Eine Informationsreise führte mich von Juni 1967 bis März 1968 durch Rußland, Finnland, Schweden, Norwegen und Dänemark. Zu dieser Zeit verdiente ich meinen Lebensunterhalt als Arbeiter.

Am 24. April 1968 heiratete ich in Finnland meine Frau Ritva-Liisa, geborene Perkiö. In München wurde am 6. Dezember 1968 mein Sohn Ikushi Sumi geboren.

Ab September 1968 bis September 1969 arbeitete ich an der Chirurgischen Tierklinik der Universität München als Tierpfleger.

Im September 1969 wurde ich zum Studium der Tiermedizin an der Universität München zugelassen. Im Oktober 1969 bestand ich die Universitätsaufnahmeprüfung in Deutsch und ich immatrikulierte mich für das Studium der Tiermedizin in München.

Am 1. April 1970 wurde ich vom Vorstand des Instituts für Tierpathologie, Herrn Prof. Dr. J.v.Sandersleben mit der Anfertigung vorliegender Dissertation betraut. Im Januar 1971 legte ich an der Tierärztlichen Fakultät eine Kenntnisprüfung ab.

Seit September 1971 bin ich bei der medizinischen Forschung von Fa. Merck als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig.

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH

8600 BAMBERG · Pödelorferstr. 88 Telefon 0951/31299